

## wie wunden heilen

Seite 8

## mit licht die zelle steuern

Seite 13

## ist pünktlichkeit wirklich eine tugend?

Seite 16

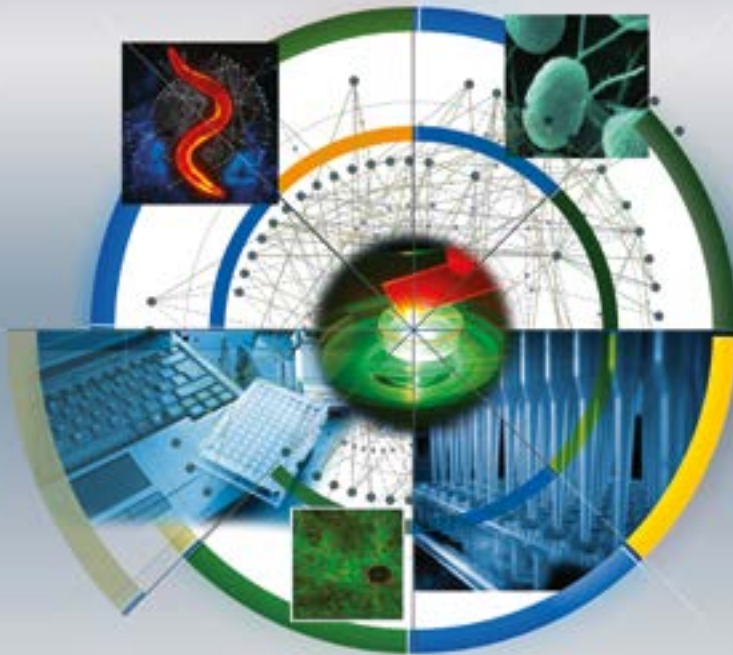
## e:Med – das neue netzwerk der systemmedizin in deutschland

Seite 24

## interviews mit Gene Myers und Alexander Hoffmann

Seite 64 und 54





## systembiologie.de

Die Systembiologie ist eine junge und dynamische Disziplin mit dem Blick fürs Ganze. Als Teil der molekularen Lebenswissenschaften schlägt sie die Brücke zwischen ausgeklügeltem Laborexperiment und mathematischer Modellierung, zwischen hoch technisierter Erfassung von Messdaten und computergestützter Datenauswertung. Ihr Forschungsgegenstand sind die netzwerkartig verwobenen Abläufe der Signalübertragung und Stoffumwandlung in Zellen, Geweben, Organen und Organismen. Die systembiologische Forschung stellt sich dieser Komplexität, indem sie sich in fächerübergreifenden Netzwerken organisiert. Erfahren Sie im Magazin systembiologie.de, wie dieser faszinierende und aufstrebende Wissenschaftszweig arbeitet und welche Antworten er auf die bislang ungelösten Fragen des menschlichen Lebens findet.



**Titelbild:** Wundareal eines organotypischen *in vitro* Hautmodells drei Tage nach Verwundung. Hautzellen, die 24 h nach Verwundung mit einem roten Fluoreszenzfarbstoff markiert wurden, lagern sich im oberen Kompartiment der sich ausbildenden Migrationszunge an. Die beiden Migrationszungen fusionieren in der Mitte des Wundareals und bilden dort die Neoepidermis. Die grüne Occludin-Fluoreszenzfärbung kennzeichnet die Tight-junctions der Keratinozyten. Wird die Funktion der Tight-junctions durch Einbringung eines Peptids gestört, können sich die pertubierten Keratinozyten (rosa) nicht in die Migrationszunge einlagern und lösen sich ab.  
**Quelle:** Das Bild wurde mit einem Nanozoomer (Hamamatsu) im TIGA-Center (Bioquant, Universität Heidelberg) aufgenommen.

# grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



die Gesundheitsforschung in Deutschland steht vor großen Herausforderungen. Altersbedingte und komplexe chronische Erkrankungen nehmen zu und sind inzwischen fester Bestandteil des medizinischen Alltags. Deshalb gehört die Forschung für ein gesundes, aktives und selbstbestimmtes Leben zu den Hauptzielen der neuen Hightech-Strategie der Bundesregierung.

Häufig werden Krankheiten durch zahlreiche Faktoren ausgelöst, und nicht selten kommt es gerade bei älteren Menschen zu Mehrfacherkrankungen. Um geeignete Therapien zu finden, müssen bei den Patientinnen und Patienten ganz individuell die komplexen Krankheitsprozesse betrachtet werden. Wichtige Erkenntnisse kann hier die Systembiologie liefern, indem sie Wissen aus der Molekularbiologie mit Methoden aus der Mathematik und den Ingenieurwissenschaften verknüpft.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt die Systembiologie unter anderem mit Förderprogrammen zur Alters- und Krebsforschung (GerontoSys und CancerSys). So können zum Beispiel Tumore auf molekularbiologischer Ebene charakterisiert werden, um auf dieser Basis maßgeschneiderte Therapien für die Patientinnen und Patienten zu entwickeln. Mit der aktuellen Fördermaßnahme „e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin in Deutschland“ wollen wir die Möglichkeit eröffnen, Krankheiten und Präventionsmaßnahmen systemorientiert zu erforschen und den Weg von der Grundlagenforschung in die medizinische Praxis zu beschleunigen.

Die vorliegende Ausgabe von systembiologie.de verdeutlicht anhand von erfolgreichen Projekten das große Potential der Systembiologie für die medizinische Forschung. Ich wünsche Ihnen allen eine anregende Lektüre.

Prof. Dr. Johanna Wanka

Bundesministerin für Bildung und Forschung

# INTERNATIONAL CONFERENCE ON SYSTEMS BIOLOGY OF HUMAN DISEASE JULY 6-8, 2015

REGISTRATION AND DETAILS AT:  
**sbhd2015.org**

GERMAN CANCER RESEARCH CENTER (DKFZ)  
HEIDELBERG, GERMANY

EARLY REGISTRATION AND  
TALK ABSTRACT SUBMISSION:  
MAY 10, 2015

POSTER ABSTRACT SUBMISSION:  
JUNE 7, 2015

REGULAR REGISTRATION:  
JUNE 19, 2015

ORGANIZED BY:  
ROLAND EILS  
DKFZ AND HEIDELBERG UNIVERSITY, GERMANY  
PETER SORGER  
HARVARD MEDICAL SCHOOL BOSTON, USA

## CONFIRMED SPEAKERS:

RUEDI AEBERSOLD  
ETH ZURICH, SWITZERLAND  
URI ALON  
WEIZMANN INSTITUTE OF SCIENCE, REHOVOT, ISRAEL  
NINA BABEL  
CHARITÉ BERLIN, GERMANY  
PHILIPPE BASTIAENS  
MPI DORTMUND, GERMANY  
NIKO BEERENWINKEL  
ETH ZURICH, SWITZERLAND  
NILS BLÜTHGEN  
CHARITÉ BERLIN, GERMANY  
REINHARD BÜTTNER  
INSTITUT FÜR PATHOLOGIE UK KÖLN, GERMANY  
GAUDENZ DANUSER  
UT SOUTHWESTERN MEDICAL CENTER DALLAS, USA  
ULRIKE GAUL  
LMU MÜNCHEN, GERMANY  
EDDA KLIPP  
HU BERLIN, GERMANY  
WALTER KOLCH  
SBI IRELAND  
KARSTEN RIPPE  
DKFZ & BIOQUANT CENTER HEIDELBERG, GERMANY  
AMY ROWAT  
UC LOS ANGELES, USA  
EYTAN RUPPIN  
UNIVERSITY OF MARYLAND, USA  
MOTOMU TANAKA  
HEIDELBERG UNIVERSITY, GERMANY  
SAVAS TAY  
ETH ZURICH, SWITZERLAND  
MARY TERUEL  
STANFORD UNIVERSITY, USA  
ROY WOLLMAN  
UC SAN DIEGO, USA  
IOANNIS XENARIOS  
SWISS INSTITUTE OF BIOINFORMATICS,  
LAUSANNE, SWITZERLAND

### SUPPORTED BY:



# vorwort

## Alles richtig gemacht...



dachten sich wohl meine Freunde der Phenex Pharmaceuticals AG (s. Firmenportrait S. 44), als ich dieser Tage mit ihnen auf den bereits zweiten, sensationellen Abschluss binnen kurzer Zeit anstieß. Ironischerweise erinnerten wir uns bei dieser Gelegenheit daran, dass der nukleare Rezeptor, der Phenex die unglaubliche Summe von fast einer halben Milliarde US \$ in die Kassen spült, gegen Leberverfettung wirkt. Da schmeckte der dritte Cocktail auf der Party doppelt gut angesichts der Vermutung, dass die Fettleber als Folge von Übergewicht, Diabetes und anderer metabolischer Erkrankungen bald schon häufiger zu Leberzirrhose führt als übermäßiger Alkoholgenuss. Also, alles richtig gemacht? Diese Frage musste ich mir natürlich auch selbstkritisch stellen. Hatte ich nicht wenige Jahre zuvor mit einem der Phenex-Gründer ein Unternehmen gegründet, das wir in schwierigen Zeiten nach dem Zusammenbruch des Neuen Markts an der Börse gerade noch mit einem blauen Auge verkauft hatten? Danach kehrte ich wieder in den sicheren Hafen der öffentlichen Forschung zurück, wohingegen mein Gründerkollege unverdrossen als Entrepreneur weiterzog und Phenex aus der Taufe hob. Gute zehn Jahre später sage ich mir, wie auch mein Freund bei Phenex, ja, alles richtig gemacht!

Auch die Obsthändler haben jahrhundertlang alles richtig gemacht: Auf den Wochenmärkten sind oftmals Bauwerke aus Äpfeln oder Orangen zu bewundern, die wundersam zu hohen Pyramiden aufgestapelt worden sind. Johannes Kepler, Astronom und Mathematiker, vermutete bereits vor 400 Jahren, dass dies die effizienteste Art und Weise wäre, kugelige Objekte gleicher Größe platzsparend zu stapeln. Geniale Vermutungen zeichnen sich dadurch aus, dass sich Generationen von Gelehrten die Zähne am Beweis der leicht formulierten Behauptung ausbeißen. Nach unzähligen vergeblichen Anläufen verdutzte 1998 Thomas Hales, damals an der Universität Michigan, seine Fachkollegen mit einem Beweis für die Keplersche Vermutung. Wie in der mathematischen Gemeinschaft üblich, setzte sich nun ein gutes Dutzend Kollegen daran, einen Fehler in der Beweisführung zu finden oder andernfalls die Vermutung als bewiesen anzusehen. Aufgrund der ungewöhnlichen, computerbasierten Beweisführung gestaltete sich der Begutachtungsprozess aber schwierig. Nach vier Jahren harter Arbeit wurde das Verfahren gewissermaßen aus Erschöpfung eingestellt, mit dem Ergebnis, dass man sich nur zu 99% sicher sei, dass der Beweis korrekt sei. Publiziert wurde dieser Beweis dennoch in der renommierten Fachzeitschrift *Annals of Mathematics*, versehen mit einer Art Haftungsausschlussklärung, dass man sich nicht vollständig sicher sei, dass dieser Beweis zukünftig weiteren Nachprüfungen standhalten würde.

Mit diesem unbefriedigenden Ergebnis wollte sich Hales freilich nicht zufrieden geben. Wenn schon seine Fachkollegen die Arbeit an seinem Beweis aus Erschöpfung eingestellt hatten, sollte es nun der unermüdliche Kollege Computer richten. Nach Abschluss eines mehr als zwölf Jahre währenden, eigenständigen Forschungsprojekts ließ der ursprüngliche Beweisführer vor kurzem verlauten, dass die Computer keinen Fehler in der Beweisführung gefunden hätten. Somit sei der Beweis als korrekt zu akzeptieren. Ob die Gemeinschaft der Mathematiker sich dieser Argumentation anschließen mag, den Menschen als letztendliche Prüfinstanz durch einen Computer zu ersetzen, ist abzuwarten.

Auch in der Systembiologie hat der Computer seinen festen Platz gefunden, dies jedoch mehr in der Rolle des modellbasierten Ideengebers für die experimentellen Lebenswissenschaftler. Hier ist noch ein weiter Weg zu gehen, bevor ein mathematisches Modell im Computer als letztendliche wissenschaftliche Instanz akzeptiert wird (s. auch „Modellieren in der Systembiologie: Wie geht's weiter?“ auf S. 61). Beeindruckt hat mich an der Geschichte aber auch der unbedingte Wille, ein Ziel zu erreichen, und die Beharrlichkeit, über mehr als ein Jahrzehnt lang den Fehler in seinen eigenen Arbeiten zu finden. Dies ist eine Tugend, die sich nicht häufig findet in der immer rascher von einer Sensation zur anderen eilenden Disziplin der Lebenswissenschaften. Mitunter sehne ich mich nach der guten, alten, entschleunigten Zeit als Mathematiker zurück und frage mich: Alles richtig gemacht?

Sie, liebe Leserin und lieber Leser, haben auf jeden Fall alles richtig gemacht, wenn Sie sich der Lektüre der erstaunlichen Berichte aus der bunten Welt der Systembiologie widmen. Ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Lesen!



Ihr Roland Eils

Chefredakteur

# inhalt

<b>grußwort</b> Prof. Dr. Johanna Wanka, Bundesministerin für Bildung und Forschung	3	
<b>vorwort</b> Prof. Dr. Roland Eils, Chefredakteur	5	
<b>wie wunden heilen</b> Systembiologie klärt nach 40 Jahren den Mechanismus der Wundheilung auf von Kai Safferling, Thomas Sütterlin und Niels Grabe	8	
<b>mit licht die zelle steuern</b> Wie man mithilfe der Optogenetik in zelluläre Prozesse eingreifen kann von Julia Ritzerfeld, Dominik Niopek, Roland Eils und Barbara Di Ventura	13	
<b>ist pünktlichkeit wirklich eine tugend?</b> Zeitliche Variation bei der Aktivierung endogener und synthetischer Genexpression von Ulfert Rand, Hansjörg Hauser und Dagmar Wirth	16	
<b>nachwuchsförderung in der systembiologie</b> Drei junge Wissenschaftler blicken zurück von Melanie Bergs und Gesa Terstiege	20	  
<b>e:Med – systemmedizin in deutschland etablieren</b> Systemmediziner treffen sich in Heidelberg zur Gründung eines neuen Netzwerks von Silke Argo	24	
<b>lymphgewebe, wo es nicht hingehört</b> Mathematische Modelle für die Entstehung von tertiären lymphoiden Strukturen von Michael Meyer-Hermann und Friedrich Feuerhake	28	
<b>neugigkeiten aus dem BMBF</b>	32	
<b>neugigkeiten der helmholtz-gemeinschaft</b>	36	
<b>Institutsportrait: modelle und methoden für systembiologie und systemmedizin</b> Das Institute of Computational Biology am Helmholtz Zentrum München von Carsten Marr, Jan Hasenauer und Fabian J. Theis	40	
<b>mit kernrezeptoren zum erfolg</b> Firmenportrait Phenex Pharmaceuticals AG von Thomas Hoffmann	44	

<p><b>CyanoGrowth – die architektur des phototrophen wachstums</b> 48</p> <p>Von der Systembiologie zur biotechnologischen Anwendung  von Ralf Steuer</p>	
<p>dem code der zellen auf der spur 54</p> <p>Interview mit Alexander Hoffmann  von Miriam Colindres</p>	
<p><b>die versprechungen der systembiologie erfüllen</b> 58</p> <p>Joint Research Center for Computational Biomedicine (JRC) Aachen – eine neue strategische Partnerschaft zur computergestützten Biomedizin  von Andreas A. Schuppert</p>	
<p><b>modellieren in der systembiologie: wie geht's weiter?</b> 61</p> <p>von Thomas Lemberger</p>	
<p>lösungsorientiert: gene myers baut werkzeuge für zellbiologen 64</p> <p>Der Max-Planck-Direktor im Portrait  von Miriam Colindres</p>	
<p><b>BioComp – complex data analysis in life sciences and biotechnology</b> 68</p> <p>Eine neue Forschungsinitiative der TU Kaiserslautern  von Dorothea Hemme, Christina Surulescu, Holger M. Becker, Joachim W. Deitmer, Timo Mühlhaus, Christoph Garth und Michael Schroda</p>	
<p><b>ImmunoQuant: der wettlauf zwischen virusinfektion und angeborener Immunantwort</b> 72</p> <p>Ein interdisziplinärer Forschungsverbund von Virologen und Systembiologen  von Marco Binder, Lars Kaderali, Melanie Rinas, Diana Claußnitzer und Thomas Höfer</p>	
<p>events 78</p>	
<p>news 84</p>	
<p>impresum 89</p>	
<p>wir über uns 90</p>	
<p>kontakt 91</p>	

# wie wunden heilen

## Systembiologie klärt nach 40 Jahren den Mechanismus der Wundheilung auf

von Kai Safferling, Thomas Sütterlin und Niels Grabe

Die Haut, das größte Organ des Menschen, umgibt uns wie ein Schutzschild. Sie schützt uns vor schädlichen Umwelteinflüssen, gefährlichen Mikroorganismen und verhindert den Verlust von lebenswichtigem Wasser. Ohne die vielfältigen Funktionen und Mechanismen der Haut wären wir unserer Umgebung schutzlos ausgeliefert. Die meiste Zeit jedoch merken wir von all diesen Mechanismen, die in unserer Haut ablaufen, nichts. Dies ändert sich jedoch schmerzlich, wenn wir uns eine Verletzung zuziehen und damit die Barrierefunktion der Haut schädigen. Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projektes *MedSys-Chronic Wounds* hat eine Forschergruppe am Tissue Imaging and Analysis Center (TIGA) in Heidelberg die Wundheilung systembiologisch untersucht und grundlegende Wundschlussmechanismen entschlüsselt.

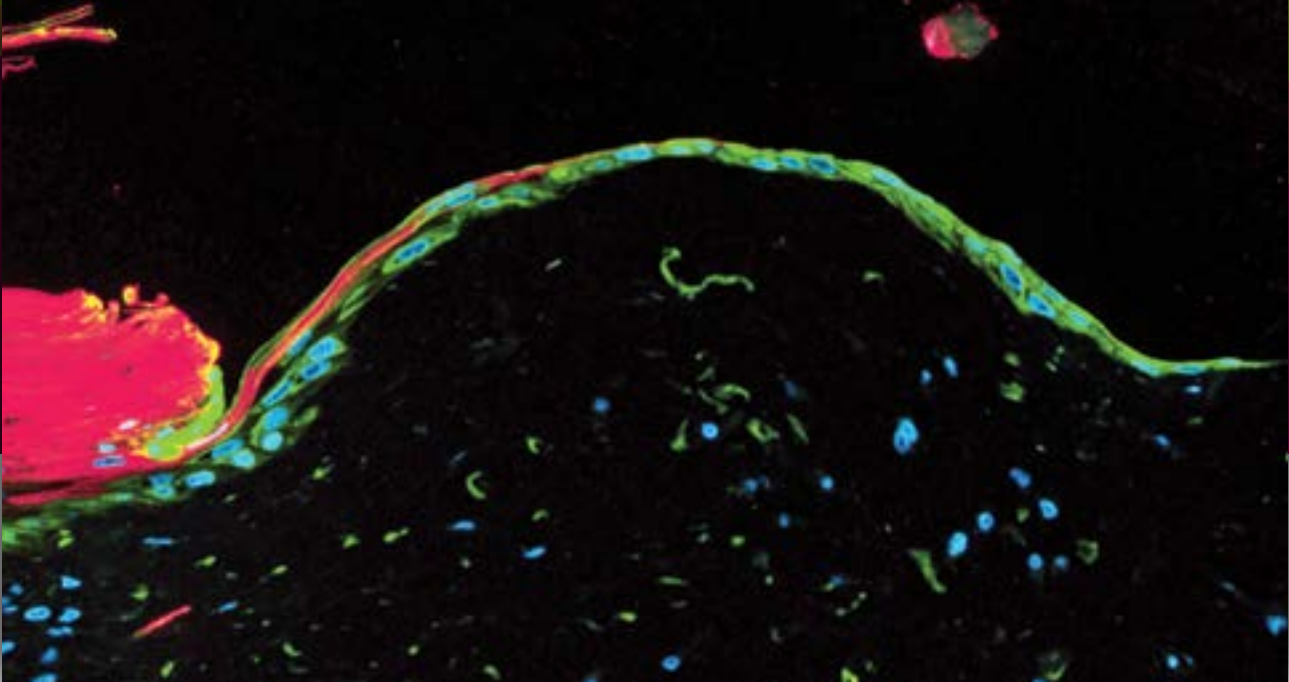
Die menschliche Haut besteht aus mehreren Zellschichten, die von einem steten Strom aus sich neu bildenden Zellen genährt werden. Die einzelnen Hautzellen, die Keratinozyten, wandern hierbei ausgehend von der Basalschicht zur Hautoberfläche. Während dieser Wanderung ändern die Zellen ihre Struktur und verhärten, sodass sie in der obersten Hautschicht einen essentiellen Schutz darstellen. Bei einer Verletzung wird diese Schutzschicht durchbrochen. Um die Wunde zu schließen und die Integrität des Organismus wiederherzustellen, greifen zelluläre Prozesse wie Proliferation, Migration und Differenzierung eng ineinander. Hierbei lässt sich der Wundheilungsprozess in vier verschiedene Phasen einteilen: In Phase 1 bildet das frisch aus der Wunde austretende Blut bei Kontakt mit der Luft Wundschorf, der einerseits den Verlust weiterer Körperflüssigkeiten verhindert, andererseits als Reservoir für Blutplättchen, die Thrombozyten, dient. Die Thrombozyten locken durch Absonderung von Botenstoffen (PDGF) Immunzellen an. Diese beseitigen in Phase 2, der Inflammatorischen Phase, gefährliche Mikroorganismen, die in die Wunde eingedrungen sind. Darüber

hinaus sondern sie Wachstumsfaktoren ab, welche zu einem Zellteilungsimpuls des umliegenden Gewebes sowie zu einer Mobilisierung der Keratinozyten führen. In Phase 3, der Reepithelialisierungsphase, wandern diese aktivierten Zellen unterhalb des Wundschorfes in die Wunde ein und versuchen, den Gewebedefekt zu schließen. Hierbei bilden die einwandernden Zellen eine trianguläre Struktur, die Migrationszunge aus, welche sich ausgehend vom Wundrand immer weiter verjüngt und an ihrer Spitze aus einer einzelnen Zellschicht besteht. In der letzten Wundheilungsphase, der Remodellierungsphase, wird das die Wunde umgebende Bindegewebe umgebaut. Nach dieser Phase ist die Wundheilung abgeschlossen und eine zurückbleibende Narbe erinnert an die Verletzung.

### Wie schließt sich die Wunde genau?

Trotz der Einteilung der Wundheilung in die verschiedenen Phasen sind bislang viele der zellulären Reaktionen und Interaktionen innerhalb dieses komplexen Mechanismus ungeklärt. Eine zentrale, seit 40 Jahren unbeantwortete Frage lautet, wie sich die Keratinozyten in der Reepithelialisierungsphase innerhalb der Migrationszunge organisieren, um die Wunde zu schließen. In der Literatur gab es bislang zwei grundlegende Erklärungsmodelle, um den Reepithelialisierungsmechanismus zu beschreiben: 1) Das „Tractor-Tread“-Modell besagt, dass sich das Epithel in einem Block in die Wunde schiebt, um diese zu schließen und impliziert unveränderte starre Positionen der Keratinozyten innerhalb der Migrationszunge. 2) Das „Leap-Frog“-Modell hingegen postuliert eine Migration suprabasaler Keratinozyten, d. h. der oberen Hautschicht, welche über die basalen Zellen der unteren Hautschicht wandert, um die Wunde zu schließen. Um die Frage zu klären, ob eines dieser beiden grundlegenden Modelle korrekt ist, wurde am TIGA Center im Rahmen des BMBF-Förderprojektes *MedSys-Chronic Wounds* der Migrationsmechanismus des Epithels systembiologisch untersucht. Hierbei wurde der gesamte Regenerationsprozess der Haut systematisch in die zellulären Prozesse der Proliferation, Migration und Differenzierung zerlegt, welche einzeln quantitativ vermessen wurden. Auf Grundlage dieser





#### Zellmigration nach Verwundung

Nach Verwundung des organotypischen Wundheilungsmodells wandern die Hautzellen (basale Zellen grün, suprabasale Zellen rot) in das Wundareal ein, um die Wunde zu schließen (Quelle: Tissue Imaging and Analysis Center).

Daten wurde ein neuartiges systembiologisches, multizelluläres Erklärungsmodell des Wundheilungsmechanismus erstellt (Safferling *et al.*, 2013). Dieses Modell zeigt zunächst, dass die bisherigen Theorien des Wundschlusses falsch sind. Stattdessen wurde mit dem *Extending Shield*-Mechanismus (ESM) eine neue 3D-Zellbewegungsform entdeckt und gleichzeitig die entscheidende Rolle der die Wunde umgebenden intakten Haut aufgezeigt.

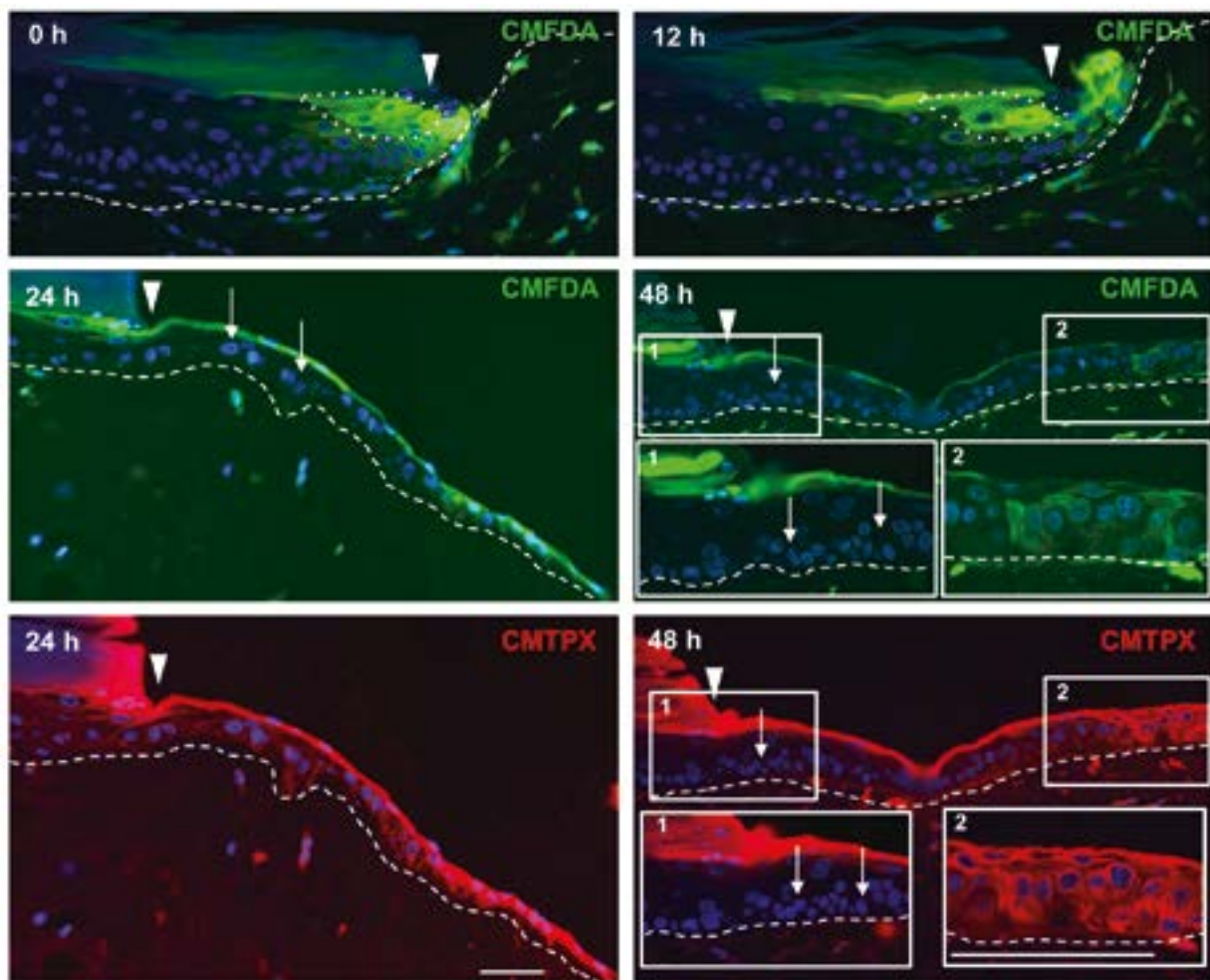
#### Tiefe Einblicke in den komplexen Prozess der Wundheilung

Um die zellulären Mechanismen während der Wundheilung zu quantifizieren, wurde am TIGA Center ein *in vitro* Wundheilungsmodell entwickelt. Dieses Modell basiert auf humaner Haut, welche *in vitro* die gleiche zelluläre Schichtung aufweist wie normale menschliche Haut. In dieses Modell wurde eine kreisrunde Wunde gesetzt und die Teilung der epithelialen Zellen anhand des Proliferationsmarkers Ki-67 quantifiziert. Die Daten zeigen, dass das Modell nach einer Verwundung mit einem initialen Proliferationsimpuls antwortet, welcher die Basalzellen des gesamten Modells aktiviert. Während sich im Laufe der Zeit die Zellteilungsaktivität in den wundfernen Regionen des Modells abschwächt, bleibt sie innerhalb der Wunde auf einem konstant hohen Level. Durch dieses Proliferationsverhalten erzeugt das die Wunde umgebende Gewebe ausreichend neue Zellen, welche sich durch Einwandern in das Wundareal am Wundschluss beteiligen. Obwohl die Proliferationsdaten Aufschluss über die systemische Gewebereaktion nach Verwundung liefern, blieben nach dieser initialen Untersuchung viele weitere Fragen bezüglich des Wundheilungsmechanismus unbeantwortet: Wie organisieren sich die Zellen innerhalb der Migrationszunge? Bleiben

die Zellen während der Migration miteinander in Kontakt oder wandern sie in loser Formation in die Wunde ein? Sind alle Zellen gleich oder übernehmen sie während des Wundschlusses unterschiedliche Aufgaben?

#### Basale Zellen als Key Driver der Wundheilung

Um diese mechanistischen Fragen aufzuklären, wurde eine neuartige Fluoreszenz-Doppelfärbung entwickelt, deren Prinzip aus der sequentiellen Applikation eines grünen und eines roten Farbstoffes in die Wunde besteht: Direkt nach Verwundung wird ein grüner Farbstoff (CMFDA), welcher sich in die Zellmembranen der Keratinozyten einlagert, in die Wunde appliziert. Dieser grüne Farbstoff markiert die Hautzellen, welche die Wunde unmittelbar umranden. Durch die Verwundung beginnen die grün markierten Zellen in die Wunde einzuwandern. Am zweiten Tag nach Verwundung erfolgt die Applikation des roten Farbstoffes (CMTPX) (Abb. 1). Dieser färbt neben den bereits grün markierten „alten“ Zellen des Wundrandes auch zusätzlich die „Neuankömmlinge“, welche aus wundfernen Bereichen in die Wunde eingewandert sind. Diese Färbemuster erlauben die Analyse räumlicher Zellverteilungen innerhalb der Migrationszunge. Die Analyse der Färbemuster ergab eine Akkumulation beider Farbstoffe in den oberen Zellschichten, während basale Zellen am Rand sowie der Mitte der sich ausbildenden Zellzunge keinerlei Färbung aufwiesen. Folglich müssen diese basalen Zellen aus dem unverwundeten Gewebe, welches von keiner der beiden Zellfärbungen erfasst wurde, in das Wundareal eingewandert sein. Die Tatsache, dass basale Zellen aktiv in die Wunde migrieren, während die suprabasalen Keratinozyten stationär im oberen Teil der Zellzunge verbleiben, widerlegt die beiden bisher postulierten Migrationsmodelle.



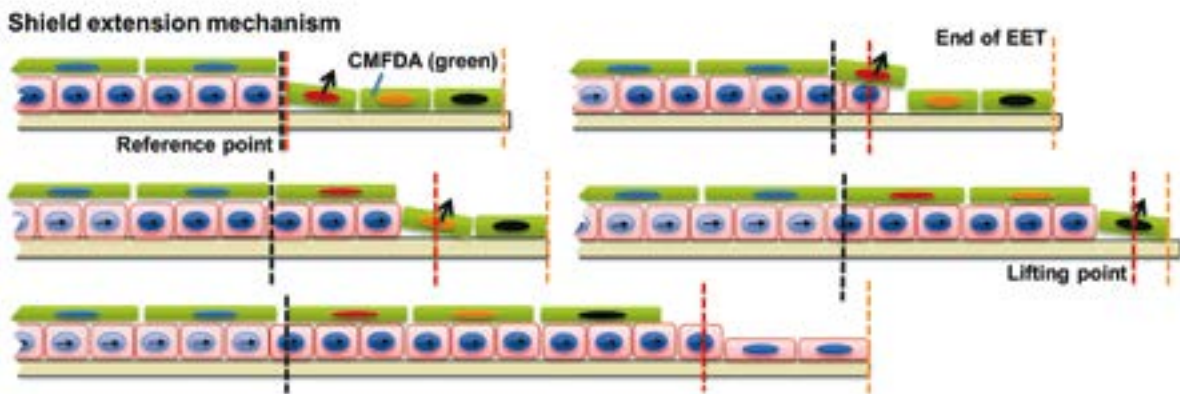
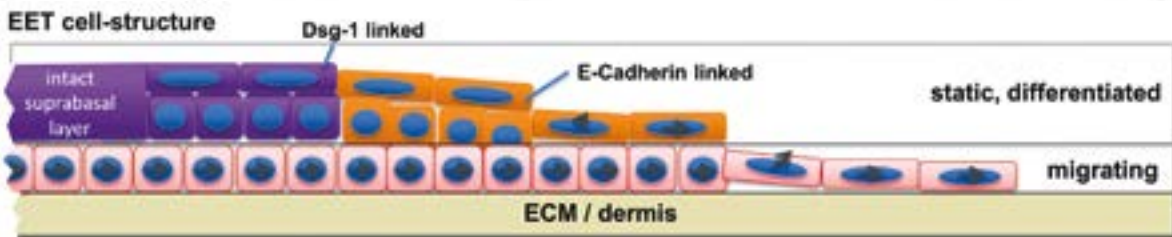
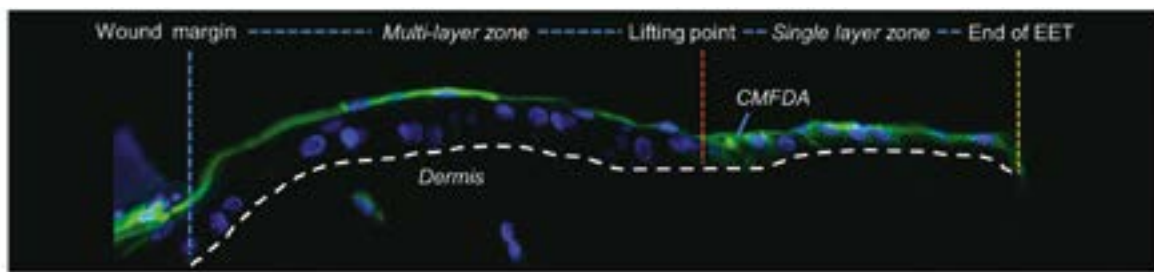
**Abbildung 1: Basale Zellen migrieren unter einem Schutzschild aus Suprabasalzellen in die Wunde ein**

Um die dynamische, räumliche Verteilung der Keratinozyten innerhalb der Migrationzunge zu untersuchen, wurde in einem zweistufigen Fluoreszenzexperiment nacheinander, mit einem Abstand von 24 Stunden, zunächst ein grüner (CMFDA) und anschließend ein roter (CMTPIX) Farbstoff in die Wunde appliziert. Bereits nach 12 bzw. 24 Stunden wandern ungefärbte basale Keratinozyten (weiße Pfeile) in die Wunde ein, während die vom grünen Farbstoff erfassten Zellen eine schützende Schicht über den migrierenden Zellen ausbilden. Auch die nach 24 Stunden vom roten Farbstoff gefärbten Zellen akkumulieren nach 48 Stunden in der oberen Schicht bzw. an der Migrationsfront, dem vorderen Teil der sich ausbildenden Zellzunge. Damit zeigt das Experiment anschaulich das aktive Migrationsverhalten basaler Zellen und widerlegt die seit 40 Jahren postulierte Migrationsmechanismen. Die weißen Pfeilköpfe kennzeichnen den Wundrand und die gestrichelte Linie die Basalmembran. Maßstabsbalken, 100 µm (Quelle: Tissue Imaging and Analysis Center).

Doch warum existieren innerhalb der Migrationszunge zwei unterschiedliche Zellverhalten? Aufschluss lieferte die Analyse der zellulären Kontakte, bei der sich eine Einteilung der Migrationszunge in zwei distinkte Kompartimente ergab: Während das obere Kompartiment durch die Ausbildung starrer, starker Zellverbindungen gekennzeichnet war, zeichnete sich das untere Kompartiment durch sehr flexible, leicht abzubauenen Zell-Zell-Proteine aus. Durch diese starren Verbindungen bietet das obere Kompartiment mechanische Stabilität und schirmt die darunterliegenden Zellen wie ein Schutzschild ab. Die basalen Zellen des unteren Kompartiments sind durch ihre flexiblen Zellkontakte äußerst mobil und wandern unter diesem Schutzschild in das Wundareal ein, um die Wunde zu schließen.

Die Kombination der Ergebnisse lieferte ein neuartiges Modell zur Erklärung des Wundheilungsprozesses: den *Extending Shield-*

Mechanismus (Abb. 2). Hierbei muss man sich die Migrationszunge als dynamische Struktur vorstellen, die ständig in Bewegung ist. Während Zellen an der vordersten Front dieser Migrationszunge in den Wundbereich einwandern, um für ihre Nachfolger durch Umstrukturierung der Wunde den Weg zu ebnet, drängen von hinten, aus unverwundeten Bereichen Basalzellen nach. Diese nachrückenden Basalzellen schieben sich durch gezielte Steuerung von Zell-Zell-Verbindungen am sogenannten *Lifting-point* übereinander und bilden ein mehrschichtiges Epithel. Bei Betrachtung der triangulären Struktur der Migrationszunge markiert der *Lifting-point* folgerichtig den Punkt, an dem die Einzelzellschicht in ein mehrschichtiges Epithel übergeht. Der Name des *Extending Shield-Mechanismus* leitet sich durch die Basalzellen ab, welche unter dem Schutzschild des oberen Kompartimentes einwandern und dieses selbst durch Übertritt in das obere Kompartiment am *Lifting-point* sukzessive verlängern.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung des Extending Shield-Migrationsmechanismus**

Nach Verwundung bilden sich innerhalb der Migrationszunge zwei Kompartimente aus: I) ein schützendes, mechanisch stabiles Suprabasal-Kompartiment, welches durch starre Zell-Zell-Verbindungen charakterisiert ist, II) ein dynamisches, migratorisch aktives Basal-Kompartiment. Die Basalzellen wandern nach Verwundung unter dem schützenden Schild der Suprabasalzellen in das Wundareal ein. Die in die Wunde einwandernden Zellen werden an einem Punkt, dem sog. *Lifting point* von nachrückenden Zellen in das Suprabasal-Kompartiment geschoben, um den Schutzschild zu verlängern (Quelle: Tissue Imaging and Analysis Center).

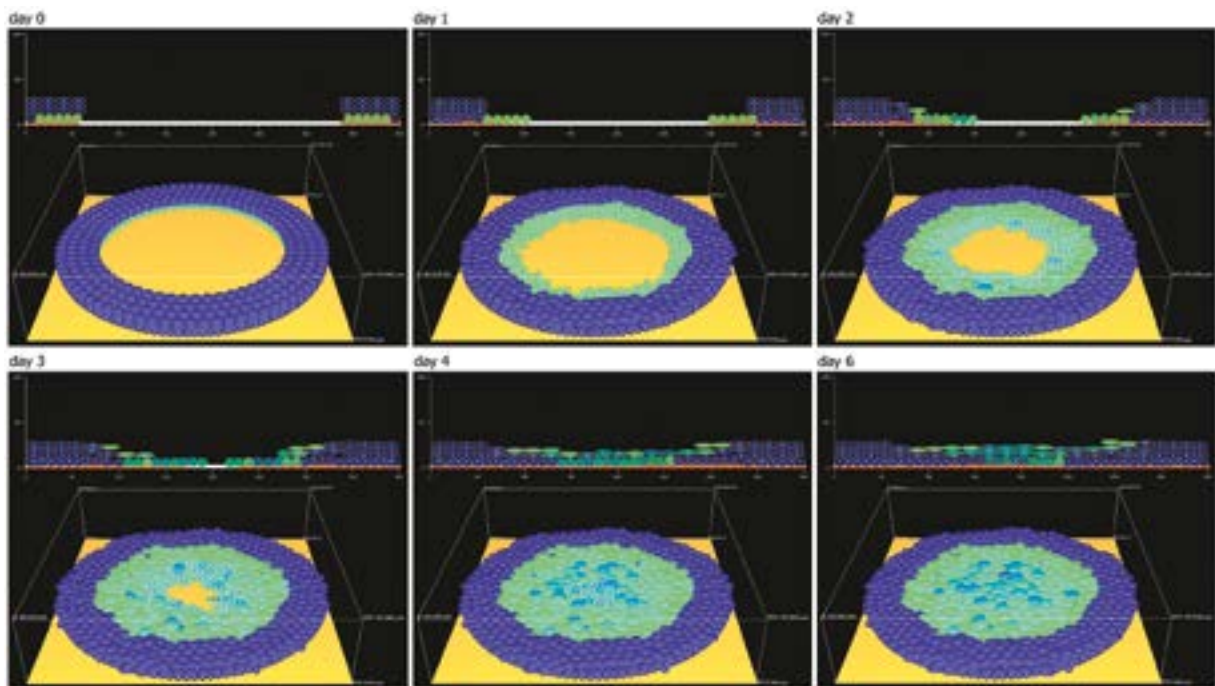
### Wundheilung *in silico*: Modellierung des Migrationsmechanismus

Der entwickelte *Extending Shield*-Mechanismus beruht auf histologischen Daten. Hierbei handelt es sich um Momentaufnahmen der Wundheilung, die Aussagen über mögliche zelluläre Verteilungsmuster innerhalb der Migrationszunge zulassen, jedoch keinerlei dynamische Daten liefern. Um einen direkten Einblick in das dynamische zelluläre Migrationsverhalten während der Wundheilung zu bekommen, wurde das *in vitro*-Modell *in silico* nachgebildet. Als Grundlage hierfür dienten die experimentell erhobenen Daten bezüglich zellulärer Kontakte, Proliferation, Differenzierung sowie Migration, welche in die ebenfalls am TIGA Center entwickelte multizelluläre Modellierungsplattform EPISIM integriert wurden (Sütterlin *et al.*, 2009; Sütterlin *et al.*, 2013). Das finale *in silico*-Modell enthielt auf Basis dieser Ergebnisse vier spezifische Zellpopulationen mit distinkten Eigenschaften (Abb. 3). Jede Zelle dieser Populationen beeinflusst sich und die sie umgebenden Zellen durch Auswirkung von Adhäsions- und interzellulären Druckkräften. Dadurch entstehen

dynamische zelluläre Verhaltensmuster, die Aussagen über den biologischen Migrationsmechanismus zulassen. So wanderten *in silico* die Basalzellen unter den schützenden Suprabasalzellen hindurch und wurden an einem bestimmten Punkt von nachrückenden Basalzellen in das suprabasale Kompartiment angehoben, um den Schutzschild zu verlängern. Damit ermöglicht die *in silico*-Modellierung dynamische Einblicke, die durch rein experimentelle Methoden nicht möglich gewesen wären und lieferten das letzte Puzzlestück für den *Extending Shield*-Mechanismus.

### Ausblick

Durch das Verständnis des epithelialen Migrationsmechanismus während der Wundheilung lassen sich vielfältige medizinische Eingriffsmöglichkeiten ableiten. So lassen sich beispielsweise durch Integration von Wachstumsfaktoren in Pflaster und Wundaufgaben die Reaktionen des umliegenden Gewebes steuern und beschleunigen. Dies führt zu einem schnelleren Wundschluss und einem reduzierten Risiko für Infektionen und chronische Wunden.



**Abbildung 3: Wundheilung *in silico***

Anhand der experimentell erhobenen Daten kann der Wundheilungsprozess *in silico* modelliert werden. Das Computermodell trägt entscheidend zur dynamischen Analyse des Reepithelialisierungsmechanismus bei (Quelle: Tissue Imaging and Analysis Center).

### Steckbrief Forschungsprojekt:

#### Projektname:

MedSys-Chronic Wounds (BMBF-Verbund)

#### Beteiligte Partner:

Koordinator: Prof. Dr. Peter Angel, DKFZ Heidelberg  
 Prof. Dr. Petra Boukamp, DKFZ Heidelberg  
 Prof. Dr. Peter Schirmacher / Dr. Kai Breuhahn, Institut für Pathologie, Universitätsklinik Heidelberg  
 Prof. Dr. Günter Germann, Ethianum, Universitätsklinik Heidelberg  
 Prof. Dr. Roland Eils, DKFZ Heidelberg  
 Dr. Jürgen Eils / Dr. Chris Lawerenz, DKFZ Heidelberg  
 Dr. Hauke Busch, Institut für Molekulare Medizin und Zellforschung, Zentrum für Biochemie und Molekulare Zellforschung, Freiburg

### Referenzen:

Safferling *et al.* (2013). Wound healing revised: A novel reepithelialization mechanism revealed by *in vitro* and *in silico* models. *Journal of Cell Biology* 203(4), 691-709.  
 Sütterlin *et al.* (2013). Bridging the scales: semantic integration of quantitative SBML in graphical multi-cellular models and simulations with EPISIM and COPASI. *Bioinformatics*, 29(2), 223-229.  
 Sütterlin *et al.* (2009). Modeling multi-cellular behavior in epidermal tissue homeostasis via finite state machines in multi-agent systems. *Bioinformatics*, 25(16), 2057-2063.

### Kontakt:



#### Prof. Dr. Niels Grabe

Wissenschaftlicher Leiter  
 BioQuant, Hamamatsu Tissue Imaging and Analysis (TIGA) Center  
 Universität Heidelberg  
 Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg  
 niels.grabe@bioquant.uni-heidelberg.de



#### Dipl.-Inform. Med. Thomas Sütterlin

BioQuant, Hamamatsu Tissue Imaging and Analysis (TIGA) Center  
 Universität Heidelberg  
 Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg  
 thomas.suetterlin@bioquant.uni-heidelberg.de



#### Dr. Kai Safferling

BioQuant, Hamamatsu Tissue Imaging and Analysis (TIGA) Center  
 Universität Heidelberg  
 Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg  
 kai.safferling@bioquant.uni-heidelberg.de

<http://tigacenter.bioquant.uni-heidelberg.de>

# mit licht die zelle steuern

## Wie man mithilfe der Optogenetik in zelluläre Prozesse eingreifen kann

von Julia Ritzerfeld, Dominik Niopek, Roland Eils und Barbara Di Ventura

Die Funktionen vieler Proteine werden durch Änderungen ihrer subzellulären Lokalisation gesteuert. Um diese Dynamik im Labor gezielt simulieren und so die Effekte von Lokalisationsänderungen erforschen zu können, haben Forscher der Universität Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) eine neue Methode entwickelt, mit der sie Proteine in lebenden Zellen über Lichtsignale steuern können. Das neue System heißt wie der Gefährte des Zeichentrickhundes Snoopy: LINuS steht für „light-inducible nuclear localization signal“, also ein durch Licht induzierbares Signal, mit dem Proteine in den Zellkern gelenkt werden können. Dieses System ermöglicht nun Studien über die Bewegung von Proteinen innerhalb der Zelle und ist daher sowohl für die Grundlagen- als auch für die angewandte Forschung interessant. Ihre Ergebnisse haben die Wissenschaftler jetzt in der Fachzeitschrift *Nature Communications* veröffentlicht (Niopek *et al.*, 2014).

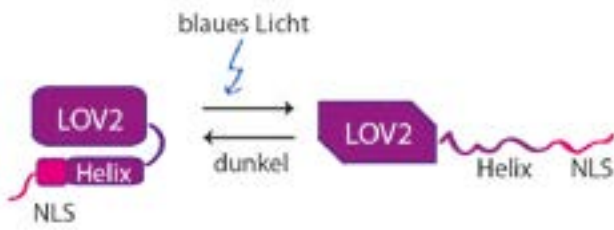
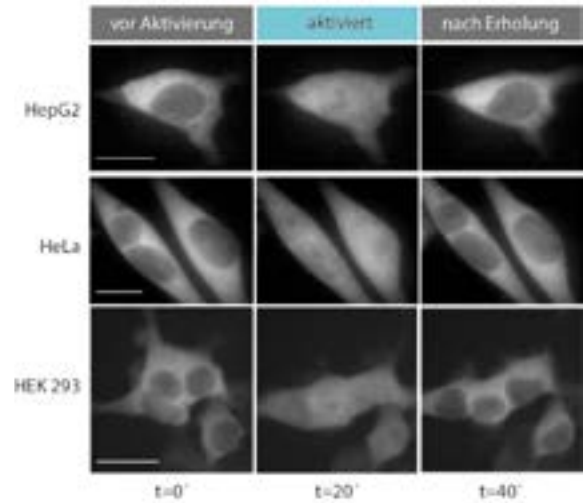
Viele Prozesse in eukaryontischen Zellen bedürfen einer streng kontrollierten und dynamischen Regulation, die häufig durch die Aktivierung bestimmter Gene erfolgt. Die entsprechenden Transkriptionsfaktoren, beispielsweise die krebsrelevanten Faktoren p53 und NF- $\kappa$ B, werden hierzu aus dem Zytoplasma in den Zellkern transportiert. Im Kern angekommen können Sie durch die Bindung an DNA direkt Einfluss auf die Expression ihrer Zielgene nehmen und so zentrale zelluläre Prozesse steuern. Entscheidend für zukünftige Forschungsansätze ist daher nicht nur das einfache An- oder Abschalten bestimmter Gene, sondern insbesondere auch die Möglichkeit, deren Aktivität räumlich und zeitlich zu kontrollieren: „Dieses Verständnis ist entscheidend“, so Dominik Niopek, Erstautor der Studie und Doktorand am DKFZ. „Es genügt nicht, ein Protein in einer Krebszelle einfach nur an- oder auszuschalten. Die Bewegung von krebsrelevanten Proteinen, wie beispielsweise die des Wächterproteins p53, innerhalb der Zelle ist ebenso wichtig und kann mit LINuS nun erforscht werden.“

### Optogenetik: Steuerung zellulärer Prozesse durch Licht

„Das Feld der Optogenetik, in der man Proteinaktivität über Licht steuern kann, entwickelt sich zur Zeit rapide, weil Licht der ideale „Schalter“ ist, um Proteine in einzelnen Zellen zu steuern“ sagt Barbara Di Ventura, die die Arbeitsgruppe für Synthetische Biologie in der Abteilung von Roland Eils leitet. Darüber hinaus hinterlässt es keine anderen Spuren in der Zelle, die wissenschaftliche Beobachtungen beeinflussen könnten. Ziel der Optogenetik ist die Steuerung zellulärer Prozesse über genetisch kodierte lichtempfindliche Proteine. Diese Proteine verändern bei Licht bestimmter Wellenlängen ihre Struktur und können so genutzt werden, um externe Lichtsignale in intrazelluläre Signale umzuwandeln. So können einfache, universell anwendbare Werkzeuge entwickelt werden, um gezielt und nahezu nebenwirkungsfrei in die Funktionsweise von Zellen eingreifen zu können. Ein prominentes Beispiel ist das Protein Channelrhodopsin 2 (ChR2). Dieser lichtempfindliche Ionenkanal kann durch genetische Modifikationen in Zellen oder Tiere eingebracht werden und ermöglicht beispielsweise die Erregung von Neuronen durch Lichtsignale (Photostimulation) (Zhang *et al.*, 2007). Verschiedene optogenetische Ansätze wurden bereits genutzt, um Proteine im Zellkern zu akkumulieren, allerdings waren diese Systeme langsam und irreversibel oder benötigten externe Chromophore und waren daher für die Simulation komplexer Lokalisationsänderungen in einzelnen Zellen nicht gut geeignet (Crefcoeur *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2013). Gegenüber der Steuerung durch chemische Signale eröffnet die Optogenetik zudem die Möglichkeit, gezielt einzelne Zellen aus einem Zellverband zu untersuchen.

### Umbau eines pflanzlichen Photorezeptors in einen optogenetischen Protein-Shuttleservice

LINuS jedoch ermöglicht die schnelle, reversible und justierbare Steuerung von Proteinen in den Zellkern. Da das System vollständig genetisch kodiert ist und keine Zugabe von externen Faktoren benötigt, besteht zudem die Möglichkeit, gezielt einzelne Zellen aus einem Zellverband zu untersuchen. LINuS basiert auf der LOV2-Domäne des lichtempfindlichen Proteins

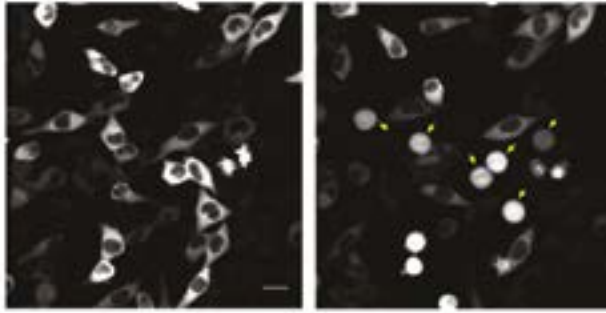
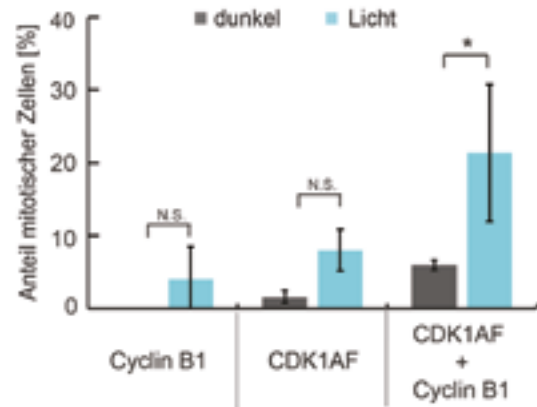
**A****B****Abbildung 1:**

- A)** Schematische Darstellung der Funktionsweise von LINuS. Im Dunkeln ist die hybride  $\alpha$ -Helix gefaltet und interagiert mit der LOV2-Zentraldomäne. Blaues Licht führt zur Entfaltung der  $\alpha$ -Helix und macht das Kernimportsignal (NLS) zugänglich.
- B)** Lokalisation des mCherry-LINuS-Proteins in menschlichen Zellen vor und nach der Aktivierung durch blaues Licht, sowie nach einer Erholungsphase. (Quelle: D. Niopek, B. Di Ventura, DKFZ und Universität Heidelberg)

Phototropin 1, das in der Haferpflanze *Avena sativa* an der Bewegung in Richtung des Sonnenlichts (Phototropismus) beteiligt ist. Dieses pflanzliche Protein kann schrittweise in einen lichtabhängigen Protein-Shuttle-Service umgebaut werden, der sogar in menschlichen Zellen funktioniert. Ein Kernimportsignal (nuclear localisation signal, NLS), das den Transport von Proteinen in den Zellkern vermittelt, ist im Dunkeln in der modifizierten LOV2-Domäne eingebettet und daher inaktiv. Bei Einfall von blauem Licht (450-495nm) wird die C-terminale  $\alpha$ -Helix der LOV2-Domäne entfaltet. Das freigelegte NLS kann nun durch die Kernimportmaschinerie erkannt werden und bewirkt den Transport des mit LINuS markierten Proteins vom Zytoplasma in den Zellkern (Abb. 1A). Die Charakterisierung von LINuS mithilfe des fluoreszenten Reporterproteins mCherry zeigte, dass LINuS sowohl in Hefe, als auch in verschiedenen Säugerzellen genutzt werden kann, um das fluoreszente Signal in den Zellkern zu verlagern. Die folgende Inaktivierung von LINuS durch Abschalten des blauen Lichts führt zu einer Erholung des Systems: das Protein wird mittels eines eingebauten Kernexportsignals (nuclear export signal, NES) aus dem Zellkern herausgebracht und sammelt sich wieder im Zytoplasma an (Abb. 1B). Dieses Verhalten konnte mithilfe von LINuS sogar mehrfach nacheinander ausgelöst werden. Darüber hinaus kann die Stärke des Signals über die Lichtintensität und die Dauer der Bestrahlung variiert und verschiedene Versionen von LINuS „personalisiert“ an die Bedürfnisse des untersuchten Proteins angepasst werden. Dies eröffnet eine Vielzahl von denkbaren Anwendungsgebieten und ermöglicht nun die Erforschung komplexer raumzeitlicher Signale.

### Ein künstlicher Lichtschalter für Zellteilung

Mit Hilfe von LINuS können die Heidelberger Forscher nun direkt in sehr grundlegende zelluläre Funktionen, wie beispielsweise die Zellteilung (Mitose), eingreifen. In Krebszellen verläuft die Mitose häufig schnell und unkontrolliert und führt so zu genetischen Defekten, die das Tumorstadium verstärken oder die Resistenz gegenüber bestimmten Medikamenten fördern können. Außerdem sind in Krebszellen genetische Reparaturmechanismen häufig fehl- oder sogar ausgeschaltet. „All diesen Prozessen liegt dabei eine komplexe, in gesunden Zellen wohlkoordinierte Bewegung der beteiligten Signalproteine zugrunde, die wir mit LINuS nun besser verstehen können“ sagt Roland Eils, der am DKFZ in der Krebsgenomforschung aktiv ist. Um diese Prozesse genauer unter die Lupe zu nehmen, konstruierten Niopek und Di Ventura fluoreszent markierte und durch LINuS aktivierbare Varianten von Zellzyklusproteinen. Bereits niedrige Konzentrationen eines Komplexes aus Cyclin B1 und CDK1 (cyclin-dependent kinase 1) induzieren frühe mitotische Ereignisse, wie z.B. den Abbau der Kernmembran und führen zur Zellteilung. Die Translokation eines B1-CDK1-mCherry-LINuS-Fusionsproteins in den Zellkern von mit blauem Licht beleuchteten Zellen konnte unter dem Mikroskop direkt beobachtet werden und löste bei diesen den Eintritt in die Mitose aus (Abb. 2). Interessanterweise konnten die Forscher dies nicht nur mit einer hohen zeitlichen, sondern auch mit einer hohen räumlichen Auflösung kontrollieren: nur beleuchtete Zellen traten in die Mitose ein, während umgebende Zellen, in denen das Fusionsprotein nicht durch Licht aktiviert wurde, nicht betroffen waren (Abb. 2). Weitere krankheitsrelevante Signalproteine werden in Heidelberg bereits mithilfe von LINuS untersucht.

**A****B****Abbildung 2:**

**A)** Repräsentative Mikroskopieaufnahmen von humanen HeLa-Zellen, die das B1-CDK1-mCherry-LINuS-Fusionsprotein exprimieren. Gezeigt ist die Lokalisation des Fusionsproteins vor (links) und nach (rechts) der Aktivierung durch blaues Licht.

**B)** Induktion der Mitose in B1-CDK1-Komplex exprimierenden Zellen nach Bestrahlung unter blauem Licht.

(Quelle: D. Niopek, B. Di Ventura, DKFZ und Universität Heidelberg)

## Synthetische Biologie als Baukasten der Forscher

Die Optogenetik ist dabei nur ein kleiner Forschungsbereich in der Arbeitsgruppe Di Ventura in Eils' Abteilung. Seit Jahren forschen die beiden Wissenschaftler intensiv im Bereich der Synthetischen Biologie. Das aufstrebende Forschungsfeld entwickelt Werkzeuge, um Zellen mit vollkommen neuen, in der Natur nicht vorkommenden Eigenschaften auszustatten. Dies erfolgt nach ingenieurwissenschaftlichen Prinzipien: mithilfe standardisierter Bausteine (sog. BioBricks) sollen komplexe genetische Schaltkreise (sog. Devices) konstruiert werden, die gezielt in Organismen mit einer minimalen genetischen Grundausstattung (sog. Chassis) eingebaut werden. Drew Endy, ein Vorreiter der Synthetischen Biologie von der Stanford University bezeichnet dieses Vorgehen als „making biology easy to engineer“ ([www.openwetware.org/wiki/Endy:Research](http://www.openwetware.org/wiki/Endy:Research)). Vielversprechende Anwendungsgebiete liegen im Bereich der Biomedizin, Biotechnologie und Umwelttechnik. 2013 und 2014 holten Eils, Di Ventura und Niopek mit ihrem studentischen Team beim internationalen iGEM (international genetically engineered machine) Wettbewerb in Boston als erstes deutsches Team überhaupt und erstmalig gleich zwei Mal in Folge den Weltmeistertitel der Synthetischen Biologie nach Heidelberg.

## Referenzen:

Crefcoeur RP, Yin R, Ulm R, Halazonetis TD. (2013): Ultraviolet-B-mediated induction of protein-protein interactions in mammalian cells. *Nat Commun.*, 4:1779.

Niopek D, Benzinger D, Roensch J, Draebing T, Wehler P, Eils R, Di Ventura B. (2014): Engineering light-inducible nuclear localization signals for precise spatiotemporal control of protein dynamics in living cells. *Nat Commun.*, 5:4404.

Yang X, Jost AP, Weiner OD, Tang C. (2013): A light-inducible organelle-targeting system for dynamically activating and inactivating signaling in budding yeast. *Mol. Biol. Cell* 2013 24:15 2419-2430.

Zhang YP1, Oertner TG (2007): Optical induction of synaptic plasticity using a light-sensitive channel. *Nat Methods* Feb;4(2):139-41.

[www.openwetware.org/wiki/Endy:Research](http://www.openwetware.org/wiki/Endy:Research)

## Kontakt:



### Prof. Dr. Roland Eils

eilslabs  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Heidelberg (DKFZ)  
Direktor BioQuant  
Universität Heidelberg  
r.eils@dkfz.de



### Dr. Barbara Di Ventura

eilslabs, Leiterin der AG Synthetische Biologie  
IPMB/BioQuant  
Universität Heidelberg  
barbara.diventura@  
bioquant.uni-heidelberg.de



### Dominik Niopek

eilslabs, AG Synthetische Biologie  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Heidelberg (DKFZ)  
dominik.niopek@bioquant.uni-heidelberg.de



### Dr. Julia Ritterfeld

eilslabs  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Heidelberg (DKFZ)  
j.ritterfeld@dkfz.de

# ist pünktlichkeit wirklich eine tugend?

## Zeitliche Variation bei der Aktivierung endogener und synthetischer Genexpression

von Ulfert Rand, Hansjörg Hauser und Dagmar Wirth

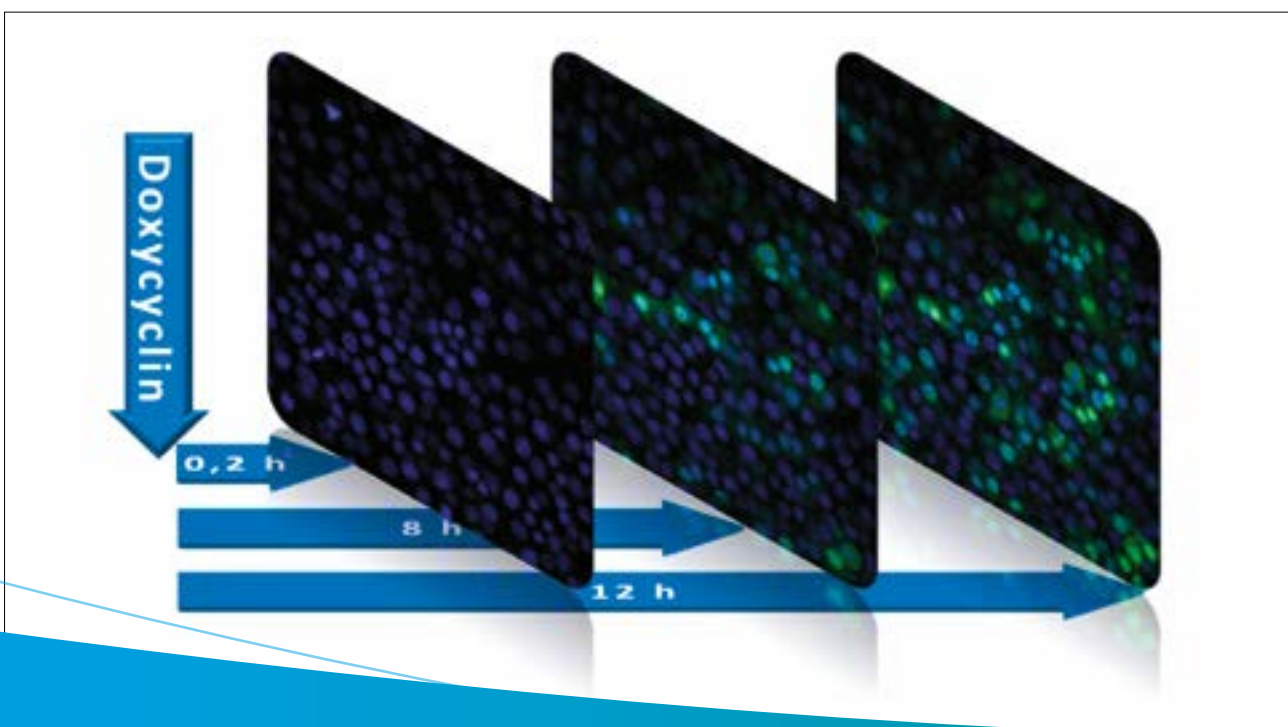
Die Aktivierung zellulärer Gene wird durch externe und interne Stimuli gesteuert. Dabei reagieren Zellen jedoch oft nicht gleich. Versuche mit klonalen, d. h. genetisch identischen Säugerzellen zeigen, dass einige Signale nur in einem Teil der Zellen zur Genaktivierung führen, während andere Zellen trotz gleicher Bedingungen nicht reagieren. Auch unter den reagierenden Zellen beobachtet man eine große Heterogenität, z. B. bezüglich des Zeitpunkts der Aktivierung. Wir beschreiben solche Phänomene für die Aktivierung von Interferon  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) nach Virusinfektion und der Etablierung des antiviralen Schutzes durch das sezernierte IFN. Der Einsatz von synthetischen Genexpressionsmodulen erlaubt es, in zelluläre Prozesse einzugreifen und somit wichtige Fragen zu beantworten.

### Heterogenität in Zellpopulationen durch stochastische Genaktivierung

In Zellpopulationen beobachtet man zwei prinzipiell unterschiedliche Genaktivierungsmuster: Bei gradueller Aktivierung nimmt die Genaktivität einzelner Zellen einer klonalen Population mit der Konzentration des Signals zu und alle Zellen reagieren homogen. Dagegen zeichnen sich sogenannte bimodale Aktivierungen dadurch aus, dass ein Teil der Zellpopulation eine vollständige Aktivierung zeigt, während der andere Teil nicht reagiert – obwohl alle Zellen der Population genetisch identisch sind. Bei dieser bimodalen Reaktion bestimmt die Konzentration des Signalmoleküls also nicht das Ausmaß sondern die Wahrscheinlichkeit, mit der Genexpression angeschaltet wird (stochastische Aktivierung).

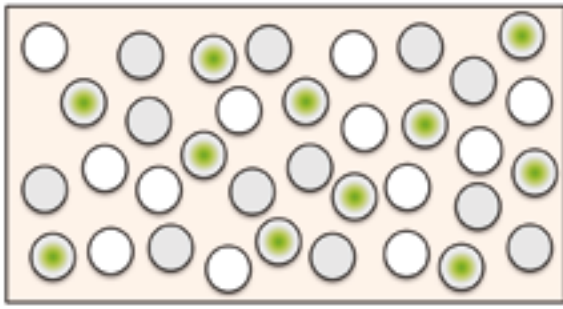
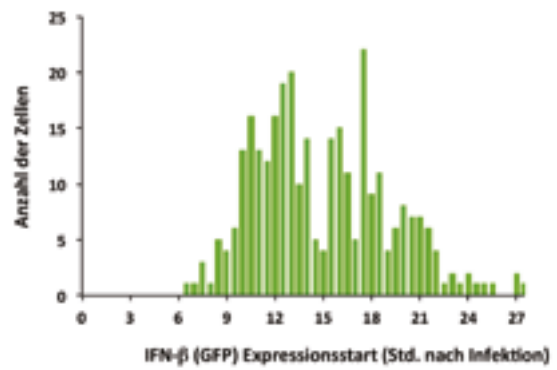
Zeitliche Variation bei der Anschaltung eines synthetischen Genexpressionsmoduls.

Hier gezeigt: Zellen (Zellkerne sind blau markiert), in denen das Doxycyclin-abhängige TetOn-Modul die Expression von grünem Fluoreszenzprotein (GFP) kontrolliert.



Quelle: Ulfert Rand, HZI



**A****B**

**Abbildung 1: Heterogenität der IFN-β-Bildung nach Virusinfektion**

- A)** Schematische Darstellung der stochastischen Reaktion von Zellen auf die Infektion mit einem RNA-Virus (Newcastle Disease Virus, NDV). Werden bei einer Infektion 70% aller Zellen einer klonalen Population infiziert (grau), ist davon nur die Hälfte in der Lage, IFN zu bilden (grün). Uninfizierte Zellen sind weiß dargestellt.
- B)** Zeitliche Heterogenität der IFN-β-Antwort. In den aktivierbaren Zellen von A verteilt sich der Start der Aktivierung des IFN-β-Promotors (der Produktionsbeginn von IFN-β) über einen Zeitraum von 6 bis 30 Stunden nach Infektion.  
(Quelle: Dagmar Wirth, HZI; experimentelle Daten aus Rand *et al.*, 2012. Molecular Systems Biology)

Man schätzt, dass ca. 15-20% der Gene diesem stochastischen Schaltmechanismus folgen. Beispiele für zelluläre Gene, die stochastisch aktiviert werden, finden sich z. B. in der IFN-Signalkaskade. Diese Kaskade wird aktiviert, sobald Zellen von Viren befallen werden und stellt eine schnelle und sehr effiziente Immunantwort auf Viren dar. Die Aktivierung der IFN-Kaskade erfolgt über virale RNA oder DNA und induziert eine Reihe von verschiedenen antiviralen Abwehrreaktionen, die die Verbreitung der unterschiedlichsten Viren unterbinden. Nach der Virusinfektion wird Typ I IFN (z.B. IFN-β) freigesetzt. Dieses Signal löst sowohl autokrin (also in der sezernierenden Zelle selbst) als auch in den Nachbarzellen (und nach Verteilung über die Blutbahn auch systemisch) die Aktivierung eines antiviralen Schutzprogramms aus.

Verfolgt man die Kinetik der Aktivierung des IFN-β-Gens mit Hilfe von authentischen Fluoreszenz-Reporterzellen mikroskopisch im Zeitraffer (*Time-Lapse Microscopy*), so wird überraschenderweise deutlich, dass die Virus-vermittelte Induktion von IFN-β bimodal, also stochastisch ist (Rand *et al.*, 2012). Das bedeutet, dass im Gewebe nur ein Teil der infizierten Zellen das antivirale Schutzprogramm aktiviert und IFN-β sezerniert (Abb. 1A). Darüber hinaus unterliegt es nicht nur dem Zufall, **ob** eine Zelle aktiviert wird, sondern auch **wann**. Verfolgt man nämlich das Anschalten der Gene über die Zeit, so wird klar, dass die Induktion der Expression über 30 Stunden variieren kann (Abb. 1B und Rand *et al.*, 2012).

Welchen biologischen Sinn mag ein derartiger Mechanismus haben, der ja zulässt, dass viele Zellen keinen oder nur spät antiviralen Schutz aufbauen können? Dies ist bis heute nicht abschließend geklärt. Möglicherweise ist die durch die Heterogenität bedingte Variabilität in der Population von Vorteil, da die virusinduzierten Effekte über einen längeren Zeitraum hinweg aktiviert werden. Auch mag es wichtig sein, ein Überschießen der IFN-Produktion und somit diverse toxische Nebeneffekte

dieses Zytokins zu vermeiden. Darüber hinaus zeigt ein auf biologischen Daten basiertes, systembiologisches Modell, dass bereits wenige IFN-β-produzierende Zellen für den antiviralen Schutz einer großen Population umgebender Zellen sorgen können (Rand *et al.*, 2012). Heterogenität beobachteten wir auch in der Antwort auf IFN-β, d. h. der Expression antiviraler Gene. Diese Heterogenität spielt eine Rolle dabei, ob bestimmte Herpesviren Zellen latent oder lytisch zu infizieren – also entweder still in der Zelle verharren oder sich in der Zelle vermehren und sie dadurch schädigen (Dag *et al.*, 2014).

### Untersuchung der Dynamik des zellulären antiviralen Schutzes mittels synthetischer Expressionskassetten

Wie können die Methoden der synthetischen Biologie helfen, die Dynamik zwischen der Unterdrückung der Viren durch das zelluläre Schutzprogramm einerseits und die Blockade dieses Programms durch virale antagonistische Proteine andererseits zu verstehen? Im Laufe der Evolution haben Viren Mechanismen entwickelt, um die antivirale Aktivität der Zellen zu blockieren oder zu unterlaufen. Es gibt eine Vielzahl von viralen antagonistischen Proteinen, die an verschiedenen Stellen in die IFN-Kaskade eingreifen und diese unterbrechen. Allerdings war lange unverständlich, wie die Dynamiken in dem Wettrennen zwischen infizierter Zelle und Virus aussehen. Um dies zu untersuchen, haben wir manipulativ eingegriffen und die endogene IFN-Signalkaskade durch das Einbringen extern regulierbarer Module (z. B. synthetische Promotoren zur Kontrolle der Transkription, vgl. (Botezatu *et al.*, 2012)) kontrolliert perturbiert. Eines der am besten untersuchten orthogonalen (und damit unabhängig schaltbaren) Module ist das Tetrazyklin-Modul aus Bakterien, über das die Genexpression mittels exogener Zugabe von Tetrazyklin oder Derivaten wie Doxycyclin (Dox) strikt reguliert werden kann. Durch Kombination solcher synthetischer Expressionsmodule mit Modellviren, Fluoreszenzreportern und Zeitraffermikroskopie gelang es uns, die Aktivierung der IFN-

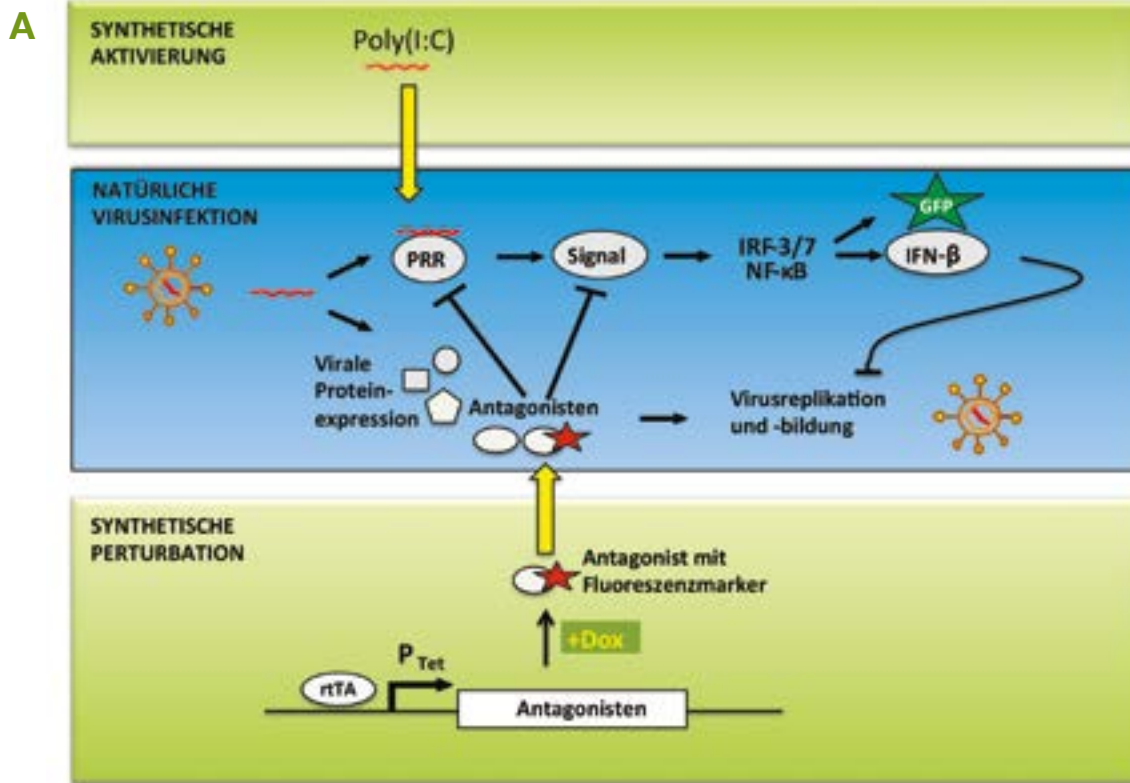


Abbildung 2a: Synthetischer Eingriff ins Interferonsystem

- A) Blauer Kasten:** Schematische Darstellung der Virusinduktion von IFN- $\beta$  und seiner autokrinen Hemmung der Virusvermehrung. Virale Antagonisten wirken wiederum hemmend auf die IFN- $\beta$ -Signalkaskade. Der IFN- $\beta$ -Reporter GFP führt zur grünen Fluoreszenz der Produktionszellen.
- Grüner Kasten (oben):** Die IFN- $\beta$ -Signalkaskade kann durch Zugabe synthetischer dsRNA auf Ebene von PRR aktiviert werden.
- Grüner Kasten (unten):** Expression von IFN-Antagonisten über ein synthetisches Dox-abhängiges Modul. Die Antagonisten sind zur Verfolgung ihrer temporären Wirkung über ein rot fluoreszierendes Protein markiert.
- (Quelle: Dagmar Wirth, Ulfert Rand, Hansjörg Hauser, HZI)

Kaskade von der Expression der antiviralen Proteine zu entkoppeln und die Auswirkungen in einzelnen lebenden Zellen ‚live‘ zu verfolgen (Rand *et al.*, 2014).

Um die zeitliche Regulation der IFN-Kaskade zu untersuchen, wurden Zellen konstruiert, in denen sowohl die Aktivierung des IFN- $\beta$ -Promotors als auch die Expression der viralen antagonistischen Proteine durch Fluoreszenzreporter auf Einzelzellenebene verfolgt werden kann. Dazu haben wir Dox-abhängige, synthetische Module zur kontrollierten Expression von antagonistischen, fluoreszenzmarkierten Proteinen (Influenza-Virus NS1 bzw. Hepatitis C Virus NS3/4A) in IFN- $\beta$ -Reporterzellen eingebracht. Dies ermöglichte es uns, die Aktivierung des IFN-Promotors (durch synthetische dsRNA wie poly(I: C)) und die Ausbildung des antiviralen Schutzes von der Gegenregulation durch antagonistische Proteine zeitlich zu entkoppeln (Abb. 2A).

Dabei beobachteten wir Zellen, die sowohl den IFN- $\beta$ -Promotor aktiviert hatten, als auch Expression des antiviralen Antagonisten zeigten. Die Korrelation des Expressionsstarts der synthetischen antagonistischen Kassetten mit dem Abschalten des zuvor aktivierten endogenen IFN- $\beta$ -Promotors ergab eine wichtige Beobachtung: die Aktivität des vorab (durch Virusinfektion)

stimulierten IFN- $\beta$ -Promotors kann sogar noch im Nachhinein durch die antagonistischen Proteine gestoppt werden. Das legt nahe, dass die IFN- $\beta$ -Aktivierung nicht nach dem ‚Hit-and-Run‘ Prinzip erfolgt. Vielmehr benötigt der Promotor zur Aufrechterhaltung der Expression eine permanente Stimulierung. Kommt es jedoch zur Unterbrechung dieses Stimulus (z. B. durch die Expression von viralen antagonistischen Proteinen), so wird die IFN-Produktion auch wieder beendet. Dies lässt schließen, dass Viren in der Lage sind, mit Hilfe ihrer antagonistischen Proteine die IFN-Kaskade auch dann noch zu blockieren, wenn das Virus bereits durch die Zelle erkannt wurde und IFN-Gene angeschaltet wurden (Abb. 2B und Rand *et al.*, 2014).

### Heterogenität auch beim Anschalten von synthetischen Expressionskassetten

Interessanterweise konnten wir in dieser Studie beobachten, dass auch synthetische, Dox-abhängige Expressionskassetten eine deutliche Stochastizität bezüglich des Zeitpunkts der Genaktivierung aufweisen. In einer Population von genetisch identischen Zellen startet z. B. die Dox-aktivierte Transkription nicht synchron, sondern variiert über mehr als 20 Stunden. Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass dies nicht nur für die graduell regulierten synthetischen Module der Fall ist, sondern prinzipiell auch für autoregulierende Module gilt (Rand *et al.*, 2015). Somit zeigen auch synthetische Module eine zeitlich heterogene Aktivierung.

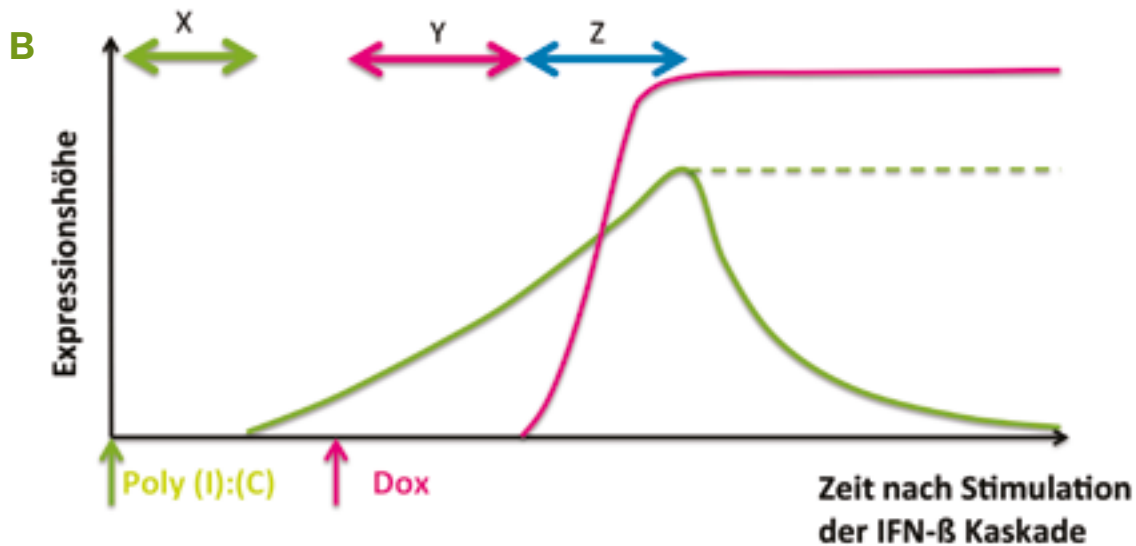


Abbildung 2b: Synthetischer Eingriff ins Interferonsystem

B) Schematische Darstellung der IFN- $\beta$  Expression nach Induktion durch dsRNA (grüne Linie) und der Dox-induzierten Expression eines Antagonisten (rote Linie) in derselben Zelle durch Zeitraffermikroskopie („Live-Cell Imaging“). Die Zeitspanne zwischen poly(I):C-Stimulation und Start der Interferonexpression (X, grün) sowie der Zeitspanne zwischen Doxycyclin-Gabe und Start der Antagonistenexpression (Y, rot) sind durch horizontale Doppelpfeile dargestellt. Die durchgezogene grüne Linie gibt den Verlauf der Expression nach Perturbation durch die synthetische Kasette an, die gestrichelte Linie illustriert die Expression ohne Perturbation. Die Zeitspanne von einsetzender Antagonistenexpression bis zur Inhibition der IFN-Expression ist durch den blauen Doppelpfeil (Z) angedeutet.  
(Quelle: Dagmar Wirth, HZI)

Die Konsequenz der Heterogenität von endogenen und synthetischen Regelkreisen ist, dass man eine Vielzahl von Zellen auf Einzelzellniveau verfolgen und statistisch auswerten muss, um aussagekräftigen Schlüsse ziehen zu können (Rand *et al.*, 2014; Rand *et al.*, 2012).

Die zufällige Variation von Antworten verschiedener Zellen auf den gleichen Stimulus trägt dazu bei, eine angemessene Antwort auf Ebene des Gewebes zu generieren. Die zeitliche Variation zwischen Zellen ist ein wichtiger Bestandteil dieser Regulation und kann bei genauer Beobachtung – zeitlich aufgelöst und auf der Ebene einzelner lebender Zellen – neue und interessante Mechanismen aufdecken.

#### Referenzen:

- Botezatu, L., Sievers, S., Gama-Norton, L., Schucht, R., Hauser, H., and Wirth, D. (2012). Genetic aspects of cell line development from a synthetic biology perspective. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 127, 251-284.
- Dag, F., Dolken, L., Holzki, J., Drabig, A., Weingartner, A., Schwerk, J., Lienenklaus, S., Conte, I., Geffers, R., Davenport, C., *et al.* (2014). Reversible silencing of cytomegalovirus genomes by type I interferon governs virus latency. *PLoS Pathog* 10, e1003962.
- Rand, U., Hillebrand, U., Sievers, S., Willenberg, S., Koster, M., Hauser, H., and Wirth, D. (2014). Uncoupling of the dynamics of host-pathogen interaction uncovers new mechanisms of viral interferon antagonism at the single-cell level. *Nucleic Acids Res* 42, e109.
- Rand, U., Rinas, M., Schwerk, J., Nohren, G., Linnes, M., Kroger, A., Flossdorf, M., Kaly-Kullai, K., Hauser, H., Hofer, T., *et al.* (2012). Multi-layered stochasticity and paracrine signal propagation shape the type-I interferon response. *Mol Syst Biol* 8, 584.

Rand, U., Riedel, J., Hillebrand, U., Shin, D., Willenberg, S., Behme, S., Klawonn, F., Koster, M., Hauser, H., and Wirth, D. Single-cell analysis reveals heterogeneity in onset of transgene expression from synthetic tetracycline-dependent promoters. *Biotechnology Journal*, 10: 323–331.

#### Kontakt:



##### Dr. Ulfert Rand

AG Modellsysteme für Infektion und Immunität / AG Immunalterung und chronische Infektion  
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung  
Braunschweig  
Ulfert.Rand@helmholtz-hzi.de



##### Dr. Hansjörg Hauser

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung  
Braunschweig  
Hansjoerg.hauser@helmholtz-hzi.de



##### Prof. Dr. Dagmar Wirth

Leiterin der AG Modellsysteme für Infektion und Immunität  
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung  
Braunschweig  
Dagmar.wirth@helmholtz-hzi.de

# nachwuchsförderung in der systembiologie

## Drei junge Wissenschaftler blicken zurück

Grenzgänger waren sie von Anfang an. Früh haben sie den Blick über den Tellerrand der eigenen Disziplin geworfen. Doch Interesse allein reicht nicht aus, interdisziplinäre Projekte erfordern Zeit und Geld. Um junge Systembiologen auf diesem Weg zu unterstützen, hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen der Förderinitiative „FORSYS – Forschungseinheiten der Systembiologie“ 22 Nachwuchsgruppen bis zu fünf Jahre lang finanziert. Die Unterstützung junger Wissenschaftler ist bis heute ein fester Bestandteil der Systembiologie-Förderung, unter anderem bei der aktuell laufenden Maßnahme „e:Bio – Innovationswettbewerb Systembiologie“. Im Gespräch blicken drei junge Wissenschaftler aus dem FORSYS-Programm zurück auf ihre Anfänge in der Systembiologie und erklären, was sie an diesem Forschungsfeld fasziniert.

## Der Mediziner:

„Modellierung ist die gnadenlose Überprüfung unserer Hypothesen“

**systembiologie.de:** Was kann die Systembiologie für Ihre Forschung leisten?

**Prof. Dr. Bernd Schmeck:** Mein Spezialgebiet sind Lungen-Erkrankungen: Dazu zählen allergische Krankheiten wie Asthma, Infektionskrankheiten wie Lungenentzündungen und umweltbedingte Lungenerkrankungen wie COPD, die sogenannte Raucherlunge. All diese Krankheiten werden durch eine Entzündungsreaktion in der Lunge hervorgerufen. Für die Krankheitsbilder haben wir experimentelle Modelle entwickelt und relevante Regulationsmechanismen untersucht. Es ist wichtig zu verstehen, an welchen Stellen die an sich sinnvolle Entzündungsreaktion aus dem Ruder läuft. Dort wollen wir systembiologisch ansetzen, um neue Therapien zu entwickeln.

*Was fasziniert Sie an der Systembiologie?*

Dass sie uns völlig neue Arbeitsweisen eröffnet, mit deren Hilfe wir die komplexen Krankheitsbilder unserer Patienten ergründen können. Am Computer wollen wir Vorgänge im Inneren des Körpers so nachvollziehen, wie sie in der Natur ablaufen. Dabei stellen wir häufig fest, dass es so wie wir uns das bislang vorgestellt haben, nicht funktioniert. Die Modellierung am Computer ist eine gnadenlose Überprüfung unserer eigenen Hypothesen. Sie zeigt uns auf, an welchen Stellen wir mit den eigenen Vermutungen zu unkritisch umgegangen sind und wo wir neu ansetzen müssen.

*Konnten Sie sich auf Anhieb mit der interdisziplinären Arbeit anfreunden?*

Meine medizinische Ausbildung habe ich von Anfang an mit experimenteller Forschung verbunden. Dabei stieß ich zunehmend in Bereiche vor, die mit Intuition und einfachen Methoden alleine nicht mehr zu erfassen waren. Als junger Postdoktorand bin ich dann zum ersten Mal mit der Systembiologie in Berührung gekommen. Natürlich musste ich zunächst einmal lernen, wie zum Beispiel ein Mathematiker Probleme angeht. Der Experimentator muss verstehen, was den Modellierer antreibt. Und der Modellierer muss ein Verständnis für die biologischen Probleme entwickeln. Dieses Grundprinzip ist eine fortwährende Herausforderung.

*Auch die FORSYS-Initiative sollte die Vernetzung der Wissenschaftler unterschiedlicher Disziplinen vorantreiben. Welche Rolle hat diese Förderung für Ihre Karriere gespielt?*

Für mich persönlich ist FORSYS ein ganz entscheidender Baustein gewesen. Als junger Arbeitsgruppenleiter hätte ich nie ein so riskantes und komplexes Projekt angehen können ohne diese Förderung und das Netzwerk im Rücken. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit führt schließlich nicht innerhalb weniger Monate zu publizierbaren Ergebnissen. Systembiologie-Projekte erfordern eine langfristige Perspektive und eine breite Zusammenarbeit. Darüber hinaus hat mir diese Nachwuchsgruppe einen unheimlichen Schub gegeben und mir letztendlich ermöglicht, meine Projekte in einem eigenen Institut zu bearbeiten.



Bernd Schmeck (Foto: 5D fotografie, Thorsten Doerk)

Was würden Sie jungen Wissenschaftlern empfehlen, die den Weg in die Systembiologie gehen wollen?

Es gibt meines Erachtens keinen Königsweg. Was mir persönlich besonders am Herzen liegt, ist die Umsetzung der Ergebnisse aus der systembiologischen Forschung in die medizinische Praxis. Dafür ist es unheimlich wichtig, Ärzte und Medizinstudenten für diese Disziplin zu begeistern. Doch auf der medizinischen Ausbildung lastet ein enormer ökonomischer Druck. Im Vordergrund steht die Ausbildung von Hausärzten, die die hundert häufigsten Erkrankungen auf möglichst kostengünstige Art behandeln sollen. Das ist ein Umfeld, das nicht gerade dazu einlädt, sich mit innovativen und finanziell risikobehafteten Ansätzen zu befassen. Ich glaube, dass die Systemmedizin künftig sehr viel leisten kann, auch im Sinne einer kosteneffizienten Diagnose und Therapie, aber dafür muss man eine Zehn-Jahres-Perspektive betrachten.

Wo sehen Sie die Systembiologie in zehn Jahren?

Die Systembiologie wird immer alltäglicher werden, ähnlich wie die Molekularbiologie, die heute ja auch kein separiertes Fach mehr, sondern ein integraler Bestandteil fast aller medizinischen und biologischen Forschungsrichtungen ist. Sowohl die technologische Weiterentwicklung als auch der Aufbau einer Community führen dazu, dass immer mehr Projekte systembiologische Komponenten enthalten. Die Systembiologie ist in vielen Bereichen schon jetzt ein erfolgreicher Selbstläufer. Bei der Systemmedizin wird das noch länger dauern.



**Prof. Dr. Bernd Schmeck**  
iLung - Institut für Lungenforschung und Systembiologie-Plattform des Deutschen Zentrums für Lungenforschung  
Philipps-Universität Marburg  
bernd.schmeck@uni-marburg.de

## Die Biologin:

„Viele Biologie-Studenten haben Angst vor Mathematik“

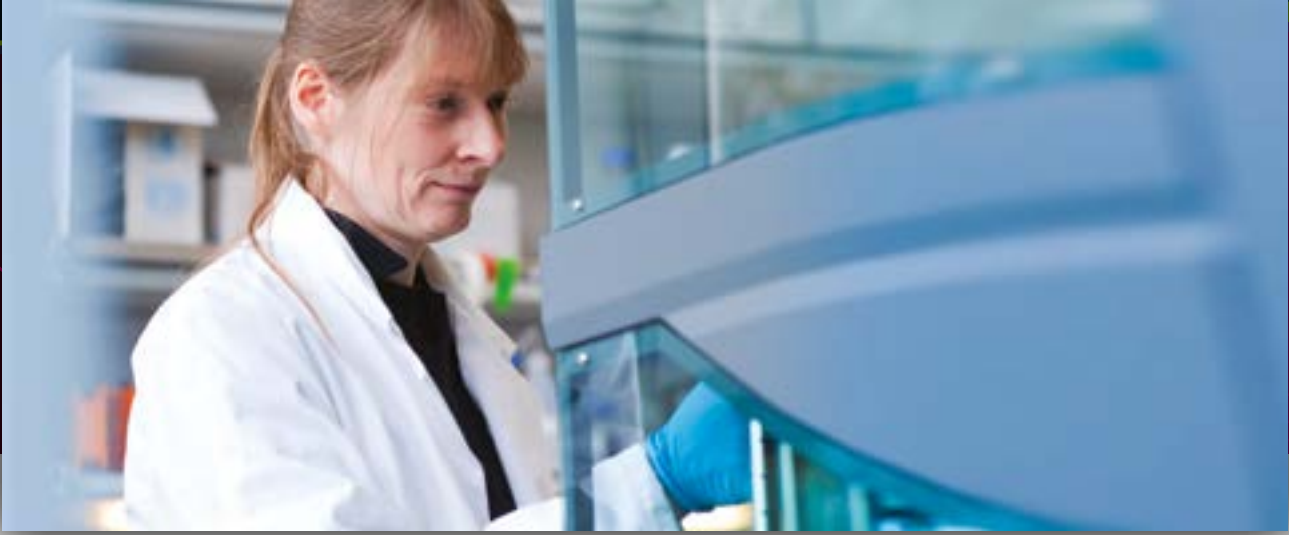
*systembiologie.de:* Wie haben Sie zur Systembiologie gefunden?

**Prof. Dr. Anke Becker:** Das Zusammenspiel der einzelnen Prozesse in Zellen als Ganzes zu betrachten, hat mich schon in der Genomforschung gereizt. Anschließend in die Systembiologie zu gehen, war dann der natürliche Weg für mich. Wenn man sich beispielsweise die Transkription des Genoms anschaut, dann stellt man fest, dass das keinesfalls so geordnet abläuft wie angenommen. Es ist vielmehr eine stochastische Betrachtung des Gesamtsystems notwendig, um die Prozesse zu verstehen. Dafür brauchen wir Biologen aber Theoretiker, die solche Betrachtungen basierend auf unseren Daten machen können.

*Sie sprechen die interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Systembiologie an. Wie haben Sie als Biologin diese empfunden?*

Ich habe vorher schon mit Bioinformatikern zusammengearbeitet. Wir mussten uns einander annähern und lernen, die Sprache des anderen zu verstehen. Nach Jahren waren wir dann soweit, dass wir gemeinsam Ideen entwickeln konnten, die eine Disziplin alleine nicht hervorgebracht hätte. Diese Erfahrungen mit der Bioinformatik konnte ich allerdings nicht auf die Systembiologie übertragen. Der Annäherungsprozess dauerte vielmehr erneut so lange wie zuvor, nur diesmal mit Mathematikern und Physikern. Nach drei Jahren in der FORSYS-Förderung hat sich langsam gezeigt, dass wir gemeinsam etwas erreichen können. Heute habe ich mit denselben Mathematikern aus Freiburg ein erfolgreiches DFG-Projekt.

*Welche Rolle hat die FORSYS-Förderung generell für Ihre Forscherkarriere gespielt?*



Anke Becker (Foto: FRIAS, Universität Freiburg)

Eine ganz große Rolle. Ich bin während der Förderung von der Genomforschung in Bielefeld zur Systembiologie in Freiburg gewechselt. Dort konnte ich mein interdisziplinäres Umfeld vergrößern und wichtige Fortschritte in der Zusammenarbeit mit Modellierern machen. Ich glaube nicht, dass ich den Ruf an das LOEWE Zentrum für Synthetische Mikrobiologie ohne diesen Hintergrund bekommen hätte. Die Kombination einer mikrobiologischen Grundausbildung einerseits mit Expertise in Bioinformatik und der Zusammenarbeit mit Modellierern andererseits, war entscheidend für meine Karriere. Ich kann mir synthetische Biologie ohne Systembiologie nicht vorstellen. Ich muss ein System, das ich abändern oder in einen anderen Organismus integrieren möchte, verstehen. Und das kann ich nur, wenn ich mit Modellierern zusammenarbeite.

*Es gibt inzwischen sogar spezielle Systembiologie-Studiengänge. Für Sie der ideale Weg in dieses Forschungsfeld?*

Das Problem ist die hohe Interdisziplinarität der Systembiologie. Viele Biologen haben Angst vor Mathematik. Ein Biologie-Student im Bachelor-Studium hat zumeist mit seinem Fach angefangen, weil er möglichst wenig Mathematik machen wollte. Wer als Biologe in die Systembiologie gehen will, braucht jedoch zumindest ein wenig Affinität dafür. Interdisziplinäre Studien-

gänge sollten nicht den Fehler machen, Studenten gleichzeitig zu Experten in den experimentellen Lebenswissenschaften und der Modellierung ausbilden zu wollen. In den meisten Fällen bringt dies Studenten hervor, die beides nicht richtig können. Ein interdisziplinärer Studiengang sollte vielmehr die individuellen Stärken fördern und durch die Vermittlung von Grundlagen in beiden Bereichen die Fähigkeit zur interdisziplinären Kommunikation fördern.

*Wo sehen Sie die Systembiologie in zehn Jahren?*

Ich hoffe, die Systembiologie ist dann ein fester Bestandteil in der Erforschung biologischer Systeme auf der Zellebene. Das geht nur, wenn wir Biologen in der Lage sind, hierfür geeignete Daten zu liefern. Das ist immer noch ein großes Problem. Häufig fehlen uns die Techniken oder es ist viel zu aufwendig, die Daten in einem vernünftigen Zeitrahmen zu erzeugen. Deshalb kann man Projekte oftmals erst beginnen, wenn bereits viele experimentelle Daten vorliegen. Das kann mitunter mehrere Jahre dauern.



**Prof. Dr. Anke Becker**

LOEWE-Zentrum für Synthetische  
Mikrobiologie Marburg

[anke.becker@synmikro.uni-marburg.de](mailto:anke.becker@synmikro.uni-marburg.de)

## Steckbrief FORSYS-Förderung:

Die BMBF-Initiative „FORYS – Forschungseinheiten der Systembiologie“ hatte zwei wesentliche Ziele im Blick: Zum einen sollte die systembiologische Infrastruktur ausgebaut werden, um somit interdisziplinär arbeitende Forscherteams unter einem Dach zu vereinen. Zum anderen ging es um gezielte Nachwuchsförderung zur nachhaltigen Stärkung der wachsenden Systembiologie-Community in Deutschland. Von 2007 bis 2011 hat das BMBF den Aufbau von vier FORSYS-Zentren an den Standorten Potsdam, Freiburg, Heidelberg und Magdeburg finanziert. Im Zuge der Förderung von insgesamt 45 Millionen Euro wurden auch zehn Nachwuchsgruppen unterstützt. Darüber hinaus hat das BMBF im Rahmen der ergänzenden Maßnahme „FORYS-Partner“ zwölf weitere junge Forscherteams mit einer Summe von rund 14 Millionen Euro gefördert. Vielen der Nachwuchswissenschaftler hat diese Unterstützung maßgeblich dabei geholfen, ihren Weg in die Systembiologie zu finden und dauerhaft fortzusetzen. Aufgrund dieses Erfolgs wurden auch in den laufenden Fördermaßnahmen „Systembiologie für die Gesundheit im Alter – GerontoSys“ und „e:Bio - Innovationswettbewerb Systembiologie“ Nachwuchsgruppen adressiert.



Julio Vera-González (links) mit Kollegen in der Diskussion (Foto: Julio Vera-González).

## Der Physiker:

„In der Systembiologie wird man zum Entdecker“

**systembiologie.de:** Gibt es für Sie einen idealen Weg in die Systembiologie? Und wie sieht der aus?

**Prof. Dr. Julio Vera-González:** Aus meiner Sicht wäre es gut, wenn junge Systembiologen bereits im Master-Programm oder im ersten Jahr der Promotion Grundlagen im Modellieren bzw. in der Molekularbiologie sammeln könnten. Ich musste leider öfters die Erfahrung machen, dass junge Experimentatoren eine sehr geringe mathematische Vorbildung haben. Bei den Theoretikern sitzen wiederum viele, die zu wenig über Molekularbiologie wissen. Theoretiker, die im besten Fall sogar verstehen, wie die Experimente gemacht werden, können jedoch deutlich weiter kommen mit ihren Modellen. In Deutschland gibt es mittlerweile einige hervorragende Masterstudiengänge zur Systembiologie. Ich denke, die neue Generation der Systembiologen kann dadurch viele Schwierigkeiten vermeiden, die wir in unserer Anfangszeit hatten.

Was fasziniert Sie an der Systembiologie?

In den meisten Wissenschaftsgebieten wurde bereits sehr viel geforscht. Die Grundlagen sind somit bekannt und die Methoden etabliert. Die Wahrscheinlichkeit, etwas zum allgemeinen Fortschritt beizusteuern, ist sehr gering. In der Systembiologie hingegen kann man noch so viel Neues erforschen – man wird zum Entdecker!

Spielte die BMBF-Förderung eine wichtige Rolle für Ihre Karriere?

Die FORSYS-Förderung war sehr wichtig für mich. Sie hat es mir ermöglicht, in die systembiologische Krebsforschung einzusteigen und Partner zu finden. Mit einigen Nachwuchswissenschaftlern aus dem Programm sind mittlerweile dauerhafte Kooperationen entstanden. Ich fand es zudem sehr gut, dass es die Möglichkeit einer langfristigen Förderung mit einer Laufzeit von fünf Jahren gab. Wenn man eine neue Gruppe aufbauen und einen echten Fortschritt erzielen möchte, braucht man Zeit. Drei Jahre hätten hierfür definitiv nicht ausgereicht.

Die Systembiologie ist inzwischen aus ihren Kinderschuhen herausgewachsen. Ist die gezielte Förderung, auch von Nachwuchsgruppen, noch notwendig?

Ich denke, die Förderung von Nachwuchsgruppen sollte kontinuierlich fortgesetzt werden. Als junger Wissenschaftler ist es schwierig, in die klassische Projektförderung hereinzukommen, weil einem hierfür oftmals die notwendigen Referenzen fehlen. Die Nachwuchsförderung zieht zudem immer neue und junge Köpfe an, mit vielen frischen Ideen. Das hält das Gebiet lebendig.



**Prof. Dr. Julio Vera-González**  
AG Systems Tumor Immunology  
Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen  
julio.vera-gonzalez@uk-erlangen.de

Die Interviews führten Melanie Bergs und Gesa Terstiege.

# e:Med – systemmedizin in deutschland etablieren

## Systemmediziner treffen sich in Heidelberg zur Gründung eines neuen Netzwerks

von Silke Argo

Nicht weniger als die Etablierung eines Netzwerkes der Systemmedizin in Deutschland hat sich e:Med auf die Fahne geschrieben. e:Med – das ist ein brandneues Kind des BMBF mit vielen Protagonisten: Kliniker, Biologen, Mathematiker, ITler. Beim Kick-off Meeting im November 2014 bilden sie ein bewegliches Muster im Glashaushof des DKFZ Kommunikationszentrums in Heidelberg. Langjährige Partner clustern in engen Gruppen, Wissenschaftler neu gegründeter Forschungsverbände stellen ihr Team und ihre Projekte vor, Forscher strömen zwischen Gruppen, Postern und Catering hin und her. Eine hochmotivierte Community, die sich daran macht, ein neues Feld zu erschließen.

**Aber: Was ist das überhaupt, Systemmedizin? Was ist ihr Ziel? Und warum ist die Systemmedizin so wichtig, dass ihr ein ganzes Förderprogramm gewidmet wird?**

### Systemmedizin – Big Data dem Patienten nutzbar machen

Der rasante technische Fortschritt und die immer genaueren Analysemethoden mit digitaler Datenerfassung tragen dazu bei, dass in der Medizin zunehmend große Datenmengen anfallen. Diese Daten entstammen der Analyse des Erbguts, der Proteine oder der Stoffwechselprodukte. In aktuellen Ansätzen werden mit ausgefeilten technischen Methoden enorm viele Proben parallel und mit sehr hoher Geschwindigkeit untersucht, in sogenannten Hochdurchsatzverfahren. Die Menge resultierender Daten ist gigantisch und steigt täglich.

Damit diese Datenflut – Stichwort „Big Data“ – tatsächlich dem Patienten zu Gute kommen kann, vernetzen sich Mediziner und Biologen mit Experten aus Computerwissenschaft und Mathematik. Ziel ist es, die komplexen molekularen Abläufe, die das Funktionieren des Körpers und die Entstehung von Krankheiten bestimmen, quantitativ und in ihrer zeitlichen Abfolge zu erfassen. Der systembiologische Ansatz, mit dem die Daten durch ein Wechselspiel von Laborexperimenten und Computermodellen analysiert werden, spielt dabei eine zentrale Rolle. Doch damit nicht genug: Die Wissenschaftler zielen zunehmend darauf, auch krankheitsübergreifende pathologische Prozesse zu verstehen.



### e:Med – modular, flexibel, zukunftsweisend

Der Saal ist voll besetzt, als Andreas Weller vom Projektträger im DLR zur offiziellen Eröffnung des Kick-off Meetings Struktur und Ziele von e:Med vorstellt. Er hebt die Wichtigkeit der Systemmedizin für das Verständnis vieler Krankheiten hervor und formuliert die Erwartung, dass e:Med einen entscheidenden Impuls für ein deutschlandweites Netzwerk der Systemmedizin geben wird. Markus Nöthen von der Universität Bonn, einer der Sprecher des e:Med-Projektkomitees, betont, dass e:Med als modulares Förderkonzept zur richtigen Zeit kommt, aber auch, dass für eine international wettbewerbsfähige Systemmedizin weitere Mittel dringend notwendig sind.





e:Med Community auf dem Kick-off Meeting, November 2014, DKFZ Heidelberg (Foto: e:Med).

### e:Med-Konsortien am Start

**Die Chance, einen Überblick über die Projekte zu erhalten, wird auf diesem e:Med-internen Meeting von den über 230 Teilnehmenden gerne ergriffen. Vierzehn Konsortien und der erste von neun Juniorverbänden werden durch ihre Koordinatoren vorgestellt. An dieser Stelle können nur einige Aspekte herausgegriffen werden:**

Durch einen integrativen Ansatz zielt beispielsweise das e:Med-Konsortium **PANC-STRAT** auf eine personalisierte Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs. Rechnergestützte Modellierung wird mit Patienten-basierten Tumormodellen kombiniert. Roland Eils, DKFZ und Universität Heidelberg, erläutert den Omics-basierten Ansatz zur Untersuchung von Pankreastumoren und

deren Lebermetastasen mit paralleler Erforschung personalisierter tumorinitiiender Zellen.

Die beiden Bereiche Transplantations- und Krebsmedizin stehen im Mittelpunkt von **SYSIMIT**. Die Gemeinsamkeit liegt in der mikroskopisch sichtbaren Immunreaktion, erläutert Friedrich Feuerhake von der Medizinischen Hochschule Hannover. Diese konnte bisher nur unzureichend erfasst werden. Das Konsortium setzt nun modernste Methoden der automatisierten Bildverarbeitung und mathematischen Modellierung von dynamischen Vorgängen ein, um die zeitliche und räumliche Dimension in die Bewertung von mikroskopischen Befunden einzubeziehen – und für die Früherkennung zu nutzen (siehe Artikel SYSIMIT auf Seite 28).

## e:Med – ein neues Forschungs- und Förderkonzept

e:Med ist ein neues Forschungs- und Förderkonzept des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). „e:Med“ steht für die elektronische Prozessierung und Integration medizinisch relevanter Daten diverser Wissens-ebenen in der Systemmedizin. Das Konzept umfasst fünf Module und wird zunächst für acht Jahre mit 200 Mio. Euro durch das BMBF gefördert. In Modul I arbeiten 14 „Forschungskonsortien der Systemmedizin“ an 42 wissenschaftlichen Einrichtungen in 28 deutschen Städten sowie 3 Universitäten außerhalb Deutschlands zu spezifischen Themen. In Modul II haben 2015 acht „Demonstratoren für die individualisierte Medizin“ die Arbeit begonnen. Diese Pilotprojekte für die Systemmedizin erforschen mittels enger Verzahnung von Lebens- und Informationswissenschaften systemorientiert verschiedene Krankheiten und Präventionsmaßnahmen. Modul III „Nachwuchsförderung“ umfasst die Fördermaßnahmen „Juniorverbände“, „Nachwuchsgruppen“ sowie die Organisation von hochkarätigen „Summer Schools“. In neun „Juniorverbänden in der Systemmedizin“ bearbeiten jeweils drei bis fünf junge Wissenschaftler interdisziplinär medizinische Fragestellungen bezüglich verschiedener Erkrankungen. Das e:Med-Modul IV „Zukunfts- und Querschnittsthemen“ wird ermöglichen, flexibel auf Innovationsbedarf zu reagieren und stellt aktuell eine Schnittstelle zu weiteren BMBF-Initiativen wie de.NBI und i:DSem dar. Modul V „Internationalisierung“ hat die Beteiligung an wichtigen internationalen Maßnahmen wie ICGC, IHEC, ERA-Netzen und CASyM zum Gegenstand. Parallel fördert das BMBF Projekte zu den ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten der Systemmedizin.

Schwere Verläufe der Lungenentzündung beschäftigen die Wissenschaftler von **CAPSys**. Markus Löffler von der Universität Leipzig erklärt, wie mit Hilfe systemmedizinischer Methoden an Daten und Patientenmaterial dreier deutscher Studiengruppen neue Signaturen gefunden werden sollen, die ein bevorstehendes Versagen der Barriere zwischen Lunge und Blutgefäßen erkennen lassen.

Kürzlich wurden über 50 neue Gen-Orte und Lifestyle Faktoren gefunden, die mit Herzinfarkt und Schlaganfall verbunden sind. Jeanette Erdmann, Universität zu Lübeck und Sprecherin des e:Med-Projektkomitees, berichtet, wie **e:AtheroSysMed** genetische und Lifestyle-Daten mittels diverser Omics-Technologien analysiert. Ziele dieses Konsortiums sind es, therapeutische Zielstrukturen zu entdecken, das individuelle Risiko besser vorherzusagen und neu entwickelte Algorithmen und Tools in die Klinik zu bringen.

Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom (HCC) stehen im Focus von **Multiscale HCC**, so Bernd Pichler vom Universitätsklinikum Tübingen. Das interdisziplinäre Konsortium kombiniert Ergebnisse multiparametrischer Bildgebungs- und Omics-Methoden mit denen von klinischen Untersuchungen und entwickelt bzw. verfeinert mathematische Modelle der Tumorentwicklung. Diese werden genutzt, um Einnahmeschemata für Kombinationstherapien zu untersuchen und zu optimieren.

## Systemmedizin – innovatives Feld für Querdenker

Networking steht im Vordergrund. Engagiert nehmen die e:Med-Mitglieder an den Gründungstreffen von Projektgruppen teil, um mit Kollegen Methoden, Technologien und wissenschaftliche Inhalte zu erörtern und Initiativen zu starten. Die Postersession gefolgt vom abendlichen Get-Together veranlassen die Wissenschaftler einmal mehr, zu diskutieren, heiter und in immer neuen Gruppierungen. Visionen werden begraben und geboren. Eine Community von Querdenkern vernetzt sich hier zunehmend. Von ihr ist in den kommenden Jahren einiges zu erwarten.

---

### Kontakt:



**Dr. Silke Argo**

e:Med Geschäftsstelle

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum

Heidelberg

s.argo@dkfz.de

[www.sys-med.de](http://www.sys-med.de)

[meeting.sys-med.de](http://meeting.sys-med.de)

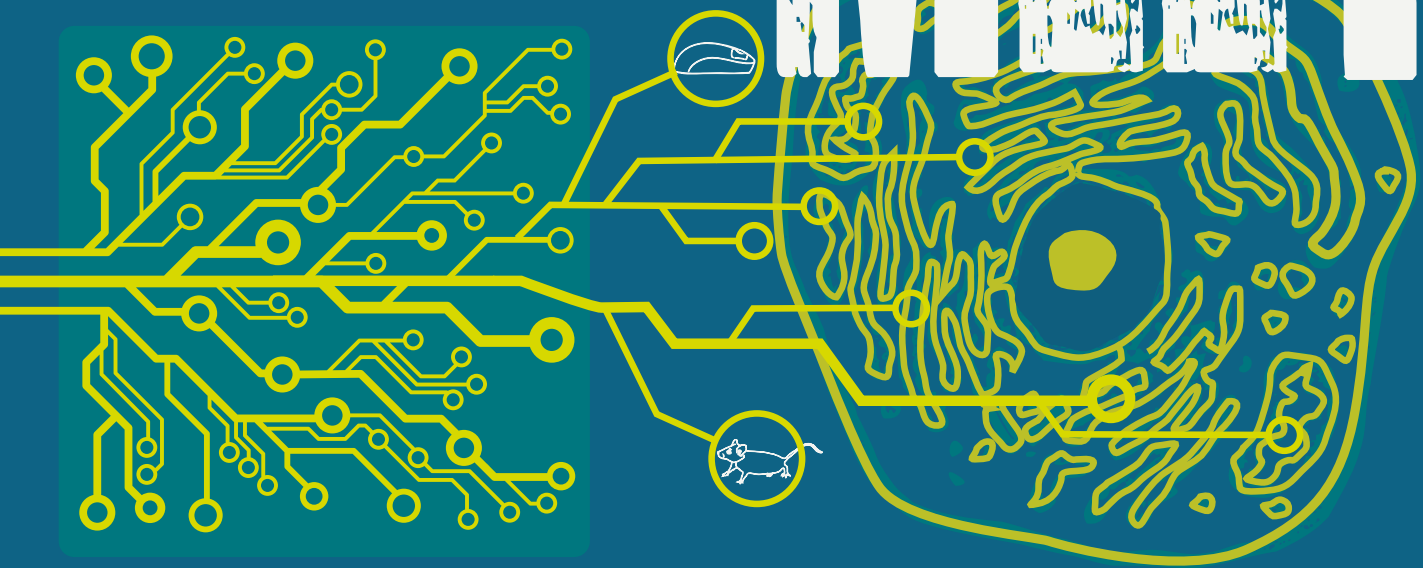
[www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)

# 8<sup>TH</sup> Berlin Summer Meeting

## COMPUTATIONAL & EXPERIMENTAL

## Molecular Biology

# MEET



## TOPIC 2015: Localization of cellular processes

A conference organised by The Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) at the MDC Berlin-Buch

**June 4-6 2015,  
Berlin, Germany**

**Scientific Committee:** Anne Ephrussi, Marina Chekulaeva, Wei Chen, Alexander Loewer, Nikolaus Rajewsky, Stephen J. Small, Robert Zinzen

**Location:** Umweltforum, Pufendorfstr. 11, 10249 Berlin

**Contact:** Alexandra Tschernycheff, Michaela Langer

Max Delbrück Center for Molecular Medicine

Berlin, Germany, phone (+) 49 30 9406 2999 / 3720

email: tschernycheff@mdc-berlin.de, langer@mdc-berlin.de

LIMITED SPACE AVAILABLE!

Abstract submission deadline: March 30, 2015

Fees (in Euro)

Early registration (until April 15, 2015) 150

Late registration (after April 15, 2015) 250

Students 80

This fee covers participation, lunch and coffee.

### Confirmed Speakers

Gary Bassell, Emory University School of Medicine, Atlanta, USA

Kerstin Bystricky, CNRS Toulouse, France

Lionel Christiaen, New York University, New York, USA

Xavier Darzacq, University of California, Berkeley, USA

Anne Ephrussi, EMBL Heidelberg, Germany,

Luca Giorgetti, Friedrich Miescher Institute, Basel, Switzerland

Boris Kholodenko, University College Dublin, Ireland

Christine Mayr, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

Dierk Niessing, Helmholtz Center Muenchen, Germany

Mats Nilsson, Stockholm University, Sweden

Ana Pombo, BIMSB at the MDC, Berlin, Germany

Joel Richter, University of Massachusetts Medical School, Worcester, USA

Silvia Santos, Imperial College London, UK

Stephen J. Small, New York University, New York, USA

<http://www.berlinsummermeeting.org>

# lymphgewebe, wo es nicht hingehört

## Mathematische Modelle für die Entstehung von tertiären lymphoiden Strukturen

von Michael Meyer-Hermann und Friedrich Feuerhake

Das menschliche Immunsystem ist hochkomplex. Eine riesige Zahl unterschiedlicher Zellen und Proteine stellt unsere Immunabwehr gegen Bakterien, Viren und andere Eindringlinge sicher. Lymphatische Organe sind darauf spezialisiert, die Zellen unseres Immunsystems herzustellen, auszubilden und für den Ernstfall bereitzustellen. Systemmedizinische Forschungsansätze können dazu beitragen, die Rolle der lymphatischen Organe bei der Entstehung von Krankheiten besser zu verstehen. Ein Einblick in die mathematische Modellierung immunologischer Abläufe.

Die Zellen des Immunsystems sind im ganzen Körper verbreitet. Sie entstehen im Knochenmark und bilden an verschiedenen Stellen im Körper Organe. Hier reifen und spezialisieren sich die Immunzellen. Ein fein gesteuertes System aus gegenseitiger Aktivierung und genetischen Prozessen führt zu hoch spezialisierten einsatzbereiten Zellen. Diese produzieren Antikörper, töten fremde Zellen oder sorgen für eine geordnete Immunreaktion.

### Lymphoides Gewebe kann neu entstehen

Es gibt primäre, sekundäre und tertiäre lymphoide Organe. In primären lymphoiden Organen werden die Immunzellen gebildet. Im Knochenmark entstehen Lymphozyten, vermehren sich, und reifen. Im Thymus findet die Selektion von T-Effektor- und regulatorischen T-Zellen statt. Sekundäre lymphoide Organe (SLO) sind die Schnittstelle zwischen Fremdmolekülen und dem Immunsystem. In Lymphknoten und lymphoidem Gewebe der Schleimhäute und Milz kommen Immunzellen mit Pathogenen in Kontakt und werden auf die gezielte Abwehr vorbereitet. Tertiäre lymphoide Organe (TLO) ähneln den SLO in ihrer Struktur, entstehen aber an Stellen im Organismus, die eigentlich nicht zum Lymphsystem gehören. TLO sind häufig mit Autoimmunerkrankungen assoziiert und entstehen etwa bei rheumatoider

Arthritis in der Gelenkumkleidung (Synovia) und bei Multipler Sklerose in den Hirnhäuten (Pitzalis *et al.*, 2014). Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte SYSIMIT Konsortium geht unter anderem der Frage nach, ob TLO eine Rolle bei der Organabstoßung nach Nierentransplantation spielen.

### Sekundäre lymphoide Organe: ein Fließgleichgewicht von Zellen

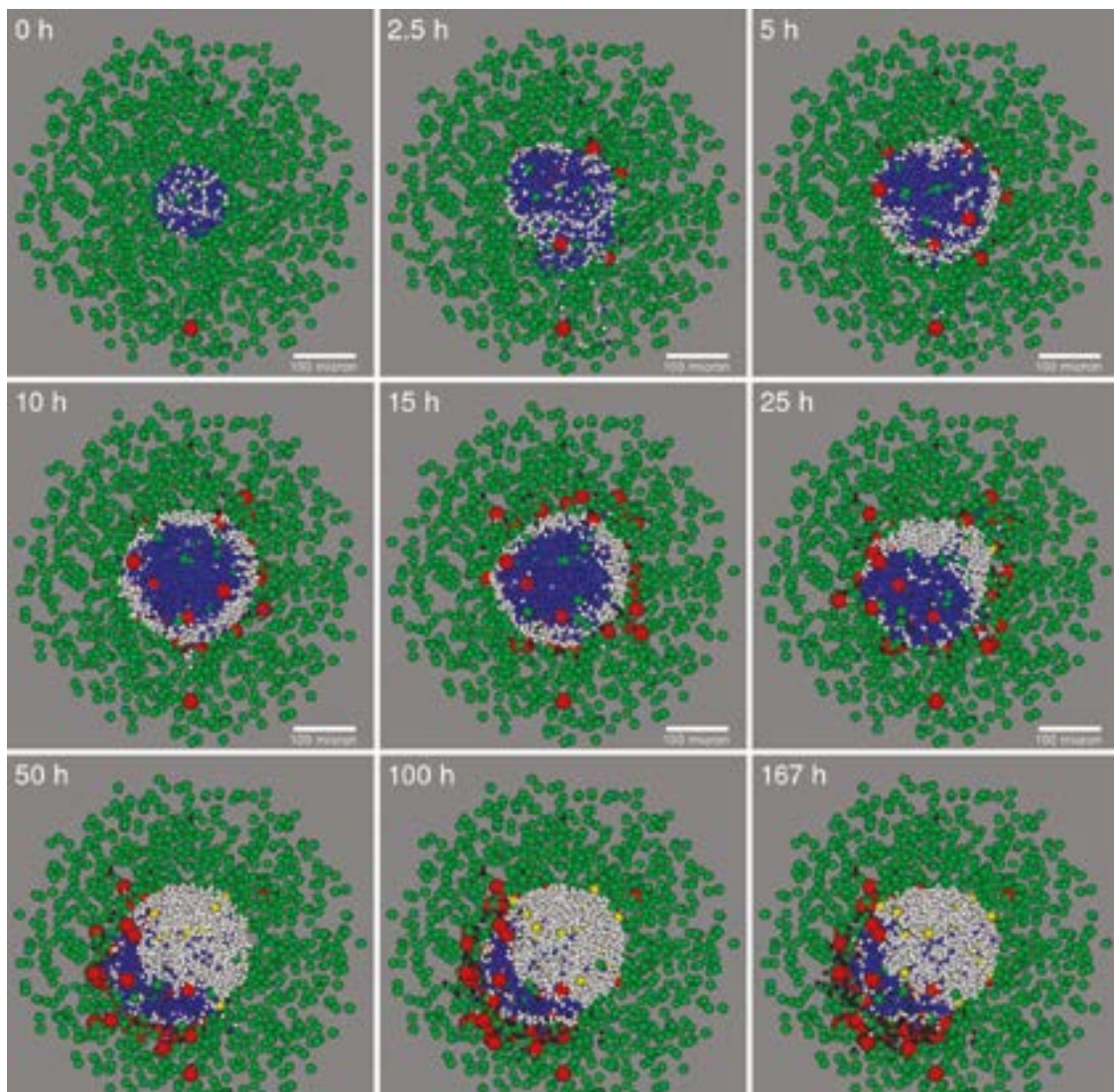
In SLO liegen die Zellen nicht durchmischt vor, sondern sortiert: T-Zonen sind von dendritischen und T-Zellen dominiert. Follikel sind eiförmige Strukturen, die von B-Zellen dominiert sind und an deren „Südpol“ die T-Zonen angrenzen. Was in histologischen Schnitten wie eine statische Organisation aussieht, ist in Wahrheit ein hochdynamisches System von ständig ein- und auswandernden Zellen. Im Durchschnitt bleibt eine Zelle zehn Stunden im Lymphknoten. SLO wirken im „Schnappschuss“ einer mikroskopischen Aufnahme wie eine stabile Struktur, ist aber in Wirklichkeit ein Fließgleichgewicht von Zellen.

### Selbstorganisation von stabilen Strukturen

Man hat spekuliert, ob die Strukturen in SLO durch die extrazelluläre Struktur in Lymphknoten vorgegeben sind. Mit dem mathematischen Modell *Delaunay-Object-Dynamics* konnte gezeigt werden, dass motile Zellen auf einem amorphen Hintergrund eben diese stabilen Strukturen ausbilden können (Beyer *et al.*, 2007). Dies legt nahe, dass der Lymphknoten keine festen Strukturen vorgibt. Vielmehr sind die Strukturen ein Ergebnis der Selbstorganisation von interagierenden Zellen. Denkt man einen Schritt weiter, bedeutet dies, dass sich ähnliche Strukturen auch an anderen Orten selbst organisieren können.

### Was sind die minimalen Voraussetzungen für lymphoide Organe?

Es wurden Signale identifiziert, die für die Entwicklung von SLO notwendig sind. Klar ist, dass diese Interaktionen Schwellenwerte und Rückkopplungsschleifen beinhalten müssen, um eine Selbstorganisation zu ermöglichen. Mit dem mathematischen Modell



**Abbildung 1: Schnitte durch eine dreidimensionale Simulation der Entwicklung von lymphoiden Strukturen mit Delaunay-Object-Dynamics**

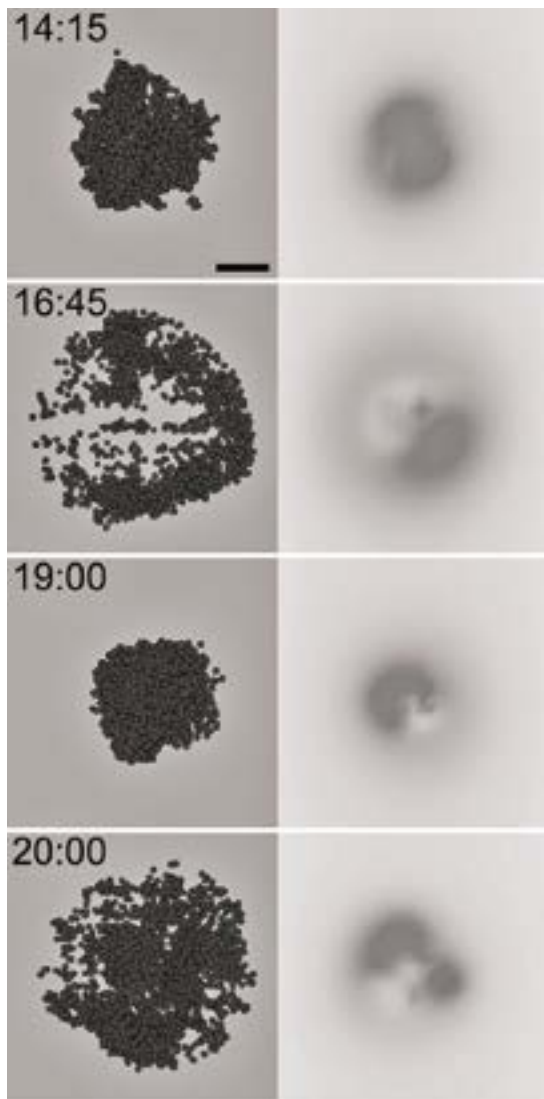
Am Anfang sind B-Zellen (weiß) und T-Zellen (blau) auf einem Hintergrund von stromalen Zellen (grün) durchmischt. T- und B-Zellen wandern durch Hoch-Endothel-Venulen (rot) ein und folgen einer dynamisch generierten Verteilung von Chemokinen (nicht gezeigt), die B- und T-Zellen anziehen. Die Zellen verlassen den Bereich durch Lymphgefäße (dunkelgrau). Stromale Zellen differenzieren durch Wechselwirkung mit B-Zellen zu Chemokin-produzierenden Zellen (gelb). Es entsteht eine transiente Schalenstruktur, die dann in ein stabiles Fließgleichgewicht mit realistisch getrennter T-Zone und B-Zell-Follikel mündet. Zeitpunkte sind in Stunden (h). Die Skala entspricht 100 Mikrometern. Teile davon wurden zuvor publiziert in Meyer-Hermann, M. (2008). Delaunay-Object-Dynamics: Cell mechanics with a 3D kinetic and dynamic weighted Delaunay-triangulation. *Curr. Top. Dev. Biol.* 81, 373-399.

von SLO, konnte ein Satz von minimalen Voraussetzungen für deren Entwicklung formuliert werden (Abb. 1, Beyer *et al.*, 2008a). Ein Aspekt ist dabei die Wechselwirkung der wandernden Zellen mit dem statischen stromalen Hintergrund im Lymphknoten. Die wandernden Zellen tauschen Signale mit den stromalen Zellen aus und regen diese zur Chemokin-Produktion an, die weitere Wanderer anziehen. Es entsteht ein sich selbst verstärkender Prozess, der immer mehr Zellen anzieht. Analog reguliert eine negative Rückkopplung die Größe des entstehenden Follikels.

### Strukturen an der Grenze der Instabilität

Die simulierten SLO sind formstabil und zeigen das aus echten Lymphknoten bekannte Fließgleichgewicht von ein- und auswandernden Zellen. Kann man die Stabilität der dynamischen

Struktur stören? Dazu gibt es ein Computerexperiment: Ausgehend von einer Chemokinquelle, die Attraktor für die simulierten Zellen ist, wird die Diffusion der Chemokine berechnet. Außerdem werden die Chemokine von Rezeptoren der Zellen gebunden und internalisiert. Das wirkt auf die Chemokin-Verteilung zurück und verändert die Sensitivität der Zelle für das Chemokin. Das erstaunliche Resultat dieses Experiments: Die Zellen ordnen sich nicht sphärisch symmetrisch um die Punktquelle an, sondern befinden sich in ständiger Fluktuation (Abb. 2, Beyer *et al.*, 2008b). Es ist ein Beispiel für einen multiskalen Effekt. Denn die Internalisierung von Rezeptoren wirkt sich auf die Organisation des Zellverbands aus. Dessen Form ändert sich



**Abbildung 2:** Simulation eines einzigen Zelltyps (links), der für ein im Zentrum des gezeigten Bereichs erzeugtes anziehendes Signal (rechts) sensitiv ist. Jede Zelle beinhaltet einen Satz von gekoppelten Differentialgleichungen, der die Internalisierung des Signalrezeptors beschreibt. Die Dynamik der Internalisierung und die Rückwirkung auf das diffusive Signal (rechts) destabilisieren die eigentlich kugelförmige Struktur. Originalsimulationen aus Beyer *et al.*, 2008b.

ständig. Um diese Fluktuationen einzudämmen, benötigen SLO stabilisierende Faktoren. Es ist naheliegend, dass diese Faktoren in einer fremden Umgebung fehlen könnten. Und tatsächlich spricht man bei TLO in synovialen Gewebe von dysmorphischen Follikeln (Krenn *et al.*, 1996). Aus Sicht des Computermodells sind diese Follikel nicht stabil. Vielmehr sind die auf histologischen Schnitten identifizierten Strukturen ein Schnappschuss eines hochdynamischen und forminstabilen Zellverbands.

### Wie entstehen tertiäre lymphoide Strukturen?

Wie TLO entstehen, ist nicht bekannt. Die Vermutung liegt nahe, dass die grundlegenden Mechanismen der Entwicklung von SLO ähnlich sind. Allerdings sind der Stromahintergrund und die Anatomie in nicht-lymphoiden Organen anders. Damit wird

auch der Signalaustausch verändert sein. Die oben beschriebene Rückkopplungsschleife zwischen wandernden Zellen und der Produktion von Molekülen, die weitere wandernde Zellen anziehen, wird vermutlich dennoch wesentliche Voraussetzung sein. Wie bei SLO muss die Schleife notwendigerweise einen Schwellenwert beinhalten, um zu verhindern, dass eine einzelne Zelle diese Dynamik anwerfen kann. Wo liegt dieser Schwellenwert? Wie viele Zellen müssen sich zusammenfinden, um die Entwicklung von TLO einzuleiten? Kann die Dichte von Lymphozyten in Biopsien ein Indikator für die Entwicklung von TLO sein? Die Beantwortung dieser Fragen steht im Mittelpunkt des SYSIMIT Konsortiums. Die Ergebnisse werden ein neues Verständnis der Rolle von TLO in der Organabstoßung ermöglichen und zu verbesserten Behandlungsmöglichkeiten führen.

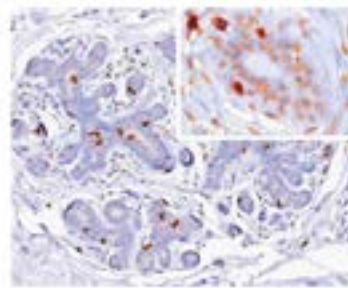
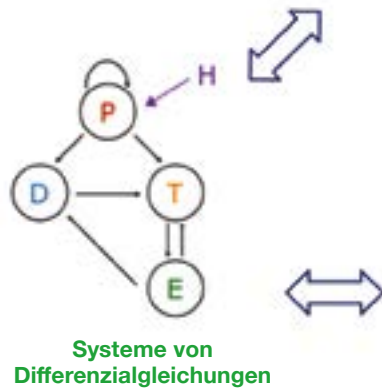
### Steckbrief Forschungsprojekt:

#### Projektname:

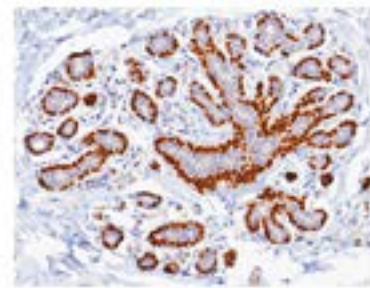
SYSIMIT: Informationsgehalt von Biopsien optimal nutzen



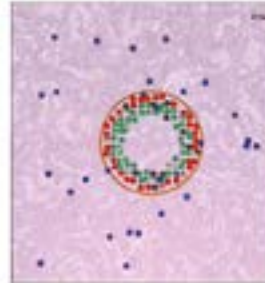
Mikroskopische Bilder von Gewebebiopsien haben sich als zuverlässige Marker für die Zuordnung vieler Erkrankungen und deren Prognose erwiesen. Aber nutzen wir wirklich alle Informationen, die in Gewebeproben verborgen sind? Besonders bei entzündlichen Erkrankungen ist dies fraglich. Das menschliche Auge kann zwar bestimmte Muster erkennen, aber eine umfassende Evaluierung der Dichte, der räumlichen Beziehungen und der Interaktionen zwischen Immunzellen übersteigt die Kapazität unserer visuellen Wahrnehmung. Außerdem sind Immunzellen beweglich und der „Schnappschuss“ einer mikroskopischen Aufnahme reflektiert viele dynamische Prozesse als Momentaufnahme. Die Systemmedizin bietet einen neuen Ansatz, den mikroskopischen Bildern diese bisher verborgenen Informationen zu entlocken. Komplexe immunologische Zusammenhänge werden in mathematischen Modellen abgebildet. Vorhersagen über das Verhalten des Systems werden gezielt in Experimenten überprüft. Das SYSIMIT Konsortium (SYSTEMimmunologie, Image MINing und komplexe Bildanalyse in der Translationalen Transplantations- und Tumorforschung) geht diesen Weg, um die Diagnostik und Therapie von erblichem Brustkrebs und nach einer Nierentransplantation zu verbessern. Experten für mathematische Modellierung, Bildanalyse, Tumor- und Transplantationsforschung arbeiten eng zusammen. Schwerpunkt ist die Rolle von tertiärem lymphoidem Gewebe bei Immunreaktionen nach Nierentransplantation, sowie die entzündliche Reaktion auf Brustkrebszellen.



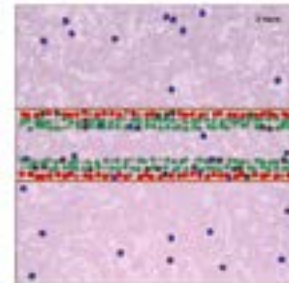
Immunezellerkennung im Gewebe



Kenntnisse anatomischer Strukturen



Zellbasierte dynamische mathematische Modelle



**Systemmedizinischer Ansatz zum besseren Verständnis der lymphozytären Lobulitis, einer mit erblichem Brustkrebs assoziierten Entzündung der Brustdrüse.** Moderne Methoden der Bildanalyse erlauben es, jede einzelne Immunzelle als Bildobjekt zu klassifizieren und ihre Koordinaten mit Umgebungsstrukturen und anatomischen Kenntnissen in Beziehung zu setzen. Mathematische Modelle bilden die räumliche und zeitliche Dimension in anschaulicher graphischer Weise ab. Andere Aspekte, wie zum Beispiel hormonelle Einflüsse auf das Drüsenepithel werden durch Differentialgleichungen erfasst. Der Kreis schließt sich, wenn Vorhersagen aus mathematischen Modellen mit experimentellen Daten verglichen werden. Bilder und Graphiken von Dr. J.C. Lopez (TU Dresden) und Dr. N. Schaadt (MH Hannover).

#### Projektpartner:

##### ➤ Ralf Schönmeier

Definiens AG, München  
rschoenmeyer@definien.com

##### ➤ Cédric Wemmert

ICube UMR 7357 – Université l'ingénieur de Strasbourg  
Laboratoire des sciences de l'ingénieur, de l'informatique  
et de l'imagerie  
wemmert@unistra.fr

##### ➤ Haralampos Hatzikirou

Center for advancing electronics  
Technische Universität Dresden  
haralambos.hatzikirou@tu-dresden.de

in rheumatoid synovial tissue. *Rheumatol. Int.* 15, 239-247.

Pitzalis, C., Jones, G.W., Bombardieri, M., and Jones, S.A. (2014). Ectopic lymphoid-like structures in infection, cancer and autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 14, 447-462.

#### Kontakt:



##### Prof. Dr. Michael Meyer-Hermann

Department of Systems Immunology and  
Braunschweig Integrated Centre of  
Systems Biology  
Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung  
Braunschweig  
Institut für Biochemie, Biotechnologie  
und Bioinformatik  
Technische Universität  
Braunschweig  
michael.meyer-hermann@theoretical-biology.de



##### Prof. Dr. Friedrich Feuerhake

Institut für Pathologie  
Neuropathologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
feuerhake.friedrich@mh-hannover.de

#### Referenzen:

- Beyer, T., and Meyer-Hermann, M. (2007) Modeling emergent tissue organization involving high-speed migrating cells in a flow equilibrium. *Phys. Rev. E* 76, 021929-1-13.
- Beyer, T., and Meyer-Hermann, M. (2008a). Mechanisms of organogenesis of primary lymphoid follicles. *Int. Immunol.* 20, 615-623.
- Beyer, T., and Meyer-Hermann, M. (2008b). Cell transmembrane receptors determine tissue pattern stability. *Phys. Rev. Lett.* 101, 148102.
- Krenn, V., Schalhorn, N., Greiner, A., Molitoris, R., König, A., Gohlke, F., and Müller-Hermelink, H.K. (1996). Immunohistochemical analysis of proliferating and antigen-presenting cells



# Neuigkeiten aus dem BMBF

## Die neue Hightech-Strategie – Aus Ideen schneller Innovationen machen

Die neue Hightech-Strategie (HTS) hat zum Ziel, Deutschland auf dem Weg zum weltweiten Innovationsführer weiter voranzubringen. Wissenschaftliche Erkenntnisse sollen schnell in die Entwicklung innovativer Produkte und Dienstleistungen fließen, denn innovative Lösungen sind der Schlüssel zu mehr Wachstum und Wohlstand für unser Land. Dafür hat die Bundesregierung allein 2014 elf Milliarden Euro bereitgestellt.

„Angesichts des großen internationalen Konkurrenzdrucks müssen wir aufpassen, dass wir unsere wissenschaftliche und wirtschaftliche Spitzenstellung halten“, erklärt Bundesforschungsministerin Johanna Wanka. „Deutschland muss jetzt auch Innovations-Weltmeister werden. Deshalb will die neue HTS aus kreativen Ideen konkrete Innovationen machen.“



Die HTS konzentriert sich dabei auf Forschungsfelder, die kreative Antworten auf drängende Herausforderungen unserer Zeit und zugleich eine Steigerung des Wohlstands versprechen. Die Kernelemente der Strategie lauten: Digitale Wirtschaft und Gesellschaft, Nachhaltiges Wirtschaften und Energie, Innovative Arbeitswelt, Gesundes Leben, Intelligente Mobilität und Zivile Sicherheit.

Zugleich sollen neue Instrumente eingesetzt werden, um den Transfer in die Anwendung zu beschleunigen. So werden Fachhochschulen gestärkt, Spitzencluster und vergleichbare Netzwerke sollen sich stärker international orientieren. Wirtschaft und Wissenschaft werden mit Unterstützung der Bundesregierung in zahlreichen Kooperationsprojekten zusammenarbeiten. Im Fokus der Förderung stehen insbesondere kleine und mittlere Unternehmen (KMU).

Die bisherige Hightech-Strategie hat seit 2006 dazu beigetragen, dass Staat und Wirtschaft so viel in Forschung

und Entwicklung investieren wie nie zuvor. Deutschland liegt beim Export von Hightech-Gütern in der Spitze. Aus der Forschung sind in dieser Zeit zahlreiche Innovationen entstanden – von energiesparenden LED-Leuchten bis hin zur mitwachsenden Herzklappe. „Das zeigt: Forschung geht uns alle an“, sagte Wanka. „Deshalb wird in der neuen HTS der Dialog mit den Bürgerinnen und Bürgern eine große Rolle spielen.“

[www.hightech-strategie.de](http://www.hightech-strategie.de)



## Erweiterte Kooperation von Bund und Ländern in der Wissenschaft

Die Hochschullandschaft in Deutschland steht vor einem gewaltigen Aufbruch. Mit seiner Zustimmung zu einer Grundgesetzänderung hat kürzlich auch der Bundesrat den Weg frei gemacht für eine deutliche Erweiterung der Kooperationsmöglichkeiten von Bund und Ländern in der Wissenschaft. Dies kommt Studierenden, Lehrenden und auch der Forschung zu Gute.

Bundesforschungsministerin Johanna Wanka spricht von einer „Zäsur für unser Wissenschaftssystem“ und einem „entscheidenden Schritt in die Zukunft“. Mit der Grundgesetzänderung werden den Hochschulen in Deutschland beste Aussichten eröffnet. „Indem Bund und Länder dauerhaft kooperieren und strategisch planen können, bekommen wir eine Win-win-Situation für Bund und Länder, Hochschulen und Studierende“, sagt Wanka.

Bisher konnten Bund und Länder gemeinsam nur außeruniversitäre Forschungseinrichtungen institutionell fördern, während Hochschulen lediglich in Form von thematisch und zeitlich begrenzten Projekten durch den Bund unterstützt werden konnten. Mit der Grundgesetzänderung wird zusätzlich eine langfristige Förderung von Hochschulen, einzelnen Instituten oder Institutsverbänden ermöglicht. Darüber hinaus können Verbindungen von Hochschulen und außer-universitären Einrichtungen zukünftig wesentlich einfacher als bisher gemeinsam durch Bund und Länder unterstützt werden.

[www.bmbf.de/de/17975.php](http://www.bmbf.de/de/17975.php)





### BAföG-Novelle bringt Ländern milliardenschwere Entlastung

Ab 2015 wird der Bund die vollständige Finanzierung des BAföG schultern. Damit werden die Länder dauerhaft um jährlich rund 1,2 Milliarden Euro entlastet. Bisher tragen sie 35 Prozent, der Bund 65 Prozent der Kosten. Den Ländern bieten sich damit künftig größere Spielräume für zusätzliche Investitionen in Hochschulen, etwa zur Schaffung von Dauerstellen.

Darüber hinaus hebt der Bund zum Schuljahr 2016/17 bzw. zum Wintersemester 2016/17 die BAföG-Sätze um sieben Prozent an, auch Wohn- und Kinderbetreuungszuschläge werden überproportional erhöht. Ab 2017 werden hierfür mehr als 500 Millionen Euro pro Jahr zusätzlich aus dem Bundeshaushalt zur Verfügung gestellt.

„Die Bundesregierung investiert in Bildungsgerechtigkeit und Bildungschancen“, sagte Bundesbildungsministerin Johanna Wanka. „Mit dem verbesserten BAföG eröffnen wir mehr Schülern und Studierenden den Zugang zu finanzieller Unterstützung. Und wir passen die Leistungen etwa durch den höheren Wohnzuschlag an die Lebenswirklichkeit an.“

Durch die Anhebung der Einkommensfreibeträge wird der Kreis der BAföG-Empfänger im Jahresdurchschnitt um rund 110.000 Studierende und Schüler erweitert. Die Zahl der Geförderten wird so 2017 den höchsten Wert seit mehr als 30 Jahren erreichen.

[www.bmbf.de/de/24198.php](http://www.bmbf.de/de/24198.php)



### Drei Pakte für die Wissenschaft

Die Bundeskanzlerin und die Spitzen der Länder haben sich auf die Fortführung der drei großen Pakte für die Wissenschaft geeinigt. Mit dem Hochschulpakt reagieren Bund und Länder auf die anhaltend hohe Zahl von Studienanfängern und öffnen die Hochschulen auch weiterhin für jeden Studieninteressierten. Bis 2020 soll das Studienangebot für 760.000 zusätzliche Studienanfänger ausgebaut werden – im Durchschnitt der Jahre

2016 bis 2020 können somit rund 37 Prozent mehr Erstsemester an den Hochschulen beginnen. Seit 2007 stellen Bund und Länder für jeden zusätzlichen Studienanfänger 26.000 Euro bereit – in der neuen Laufzeit insgesamt zusätzlich gut 19 Milliarden Euro.

„Die Studierneigung unter Schulabgängern ist ungebrochen hoch – mit dem Hochschulpakt machen wir an den Hochschulen für jeden, der möchte, ein gutes Studium möglich“, erklärt Bundesbildungsministerin Johanna Wanka. „Damit ist und bleibt der Hochschulpakt eines der wichtigsten Instrumente bei der Bewältigung des demografischen Wandels. Er trägt heute zur Ausbildung der Fachkräfte bei, die wir in den nächsten Jahrzehnten so dringend brauchen.“

Mit dem Pakt für Forschung und Innovation erhalten Organisationen der gemeinsam von Bund und Ländern geförderten Forschungseinrichtungen sowie die Deutsche Forschungsgemeinschaft finanzielle Planungssicherheit. Ihre Zuschüsse sollen in den Jahren 2011 bis 2015 jährlich um fünf Prozent steigen. Im Gegenzug verpflichten sie sich auf forschungspolitische Ziele.

Die Exzellenzinitiative stärkt die Hochschulen als Stätten der Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Die Hochschulen werden so für hervorragende Studierende, Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen aus dem In- und Ausland attraktiver. Der Grundsatzbeschluss der neuen Bund-Länder-Initiative sieht vor, dass die bisher gemeinsam für die Exzellenzinitiative bereitgestellten Mittel mindestens im selben Umfang auch nach 2017 für die Förderung exzellenter Spitzenforschung an Hochschulen zur Verfügung gestellt werden.

[www.bmbf.de/press/3703.php](http://www.bmbf.de/press/3703.php)



**Mehr Bildungsgerechtigkeit und Bildungschancen: Ab 2016 steigen die BAföG-Sätze um sieben Prozent.**

Foto: WavebreakMediaMicro - Fotolia



### Neue Hotline berät internationale Fachkräfte

Im Dezember 2014 ist die neue Hotline „Arbeiten und Leben in Deutschland“ an den Start gegangen. Die Bundesregierung bietet damit erstmalig ein umfassendes, mehrsprachiges Beratungsangebot zu Fragen der Zuwanderung und Integration aus einer Hand an. Zugewanderte und zuwanderungsinteressierte Fachkräfte, Studierende und Auszubildende erhalten unter der Telefonnummer +49 (0)30-1815-1111 eine persönliche Beratung zu den Themen Einreise und Aufenthalt, Deutschkurse, Arbeitssuche sowie Anerkennung ausländischer Berufsabschlüsse.

„Mit der neuen Hotline weiten wir das Beratungsangebot für internationale Fachkräfte auf alle Fragen von der Einreise über das Deutsch lernen bis zur Anerkennung der Abschlüsse aus“, sagt Bundesbildungsministerin Johanna Wanka. „Damit bieten wir den Menschen ein zentrales Angebot, schneller und besser in Deutschland Fuß zu fassen.“

Eine gute Beratung ist von zentraler Bedeutung, um internationale Fachkräfte für den deutschen Arbeitsmarkt zu gewinnen. Die Hotline soll somit ein Zeichen des Willkommens setzen und Deutschland als Einwanderungsland attraktiver machen.

[www.erkennung-in-deutschland.de](http://www.erkennung-in-deutschland.de)



### Grüne Perspektiven für Wirtschaft, Arbeit und Umwelt

Bundesforschungsministerin Johanna Wanka und Bundesumweltministerin Barbara Hendricks haben anlässlich der internationalen Green Economy-Konferenz in Berlin die neue Forschungsagenda vorgestellt. Sie ist das Ergebnis eines zweijährigen Prozesses, an dem Vertreterinnen und Vertreter aus Politik, Wirtschaft und Forschung sowie der Gewerkschaften und Verbände beteiligt waren. Ausgangspunkt war die Frage, welche Innovationen – technologisch und gesellschaftlich – notwendig sind, um den gesamtgesellschaftlichen Wandel zur Green Economy voranzutreiben. „Die Forschungsagenda bringt Wissenschaft und Wirtschaft zusammen, um Lösungen für eine Wirtschaft zu entwickeln, die umweltfreundlich und gleichzeitig wettbewerbsfähig ist.“ erläuterte die Forschungsministerin Wanka.

Die Inhalte der Forschungsagenda reichen von der Nutzung von Biomasse als Grundlage für neue Kunststoffe über die Vernetzung der Energieversorgungssysteme (Strom, Wärme, Gas), dem Einsatz von CO<sub>2</sub> für chemische Produkte, dem Recycling seltener Rohstoffe bis hin zur Erforschung der Wirkung neuer energieeffizienter Technologien auf das Konsumverhalten. Besondere Schwerpunkte der Agenda sind die Bereiche Produktion und Ressourcen, Nachhaltigkeit und Finanzdienstleistungen, nachhaltiger Konsum, nachhaltige Energieversorgung und Energienutzung sowie Arbeit und Qualifizierung.

Für die strategische Forschungsagenda stellt das Bundesministerium für Bildung und Forschung bis zum Jahr 2018 insgesamt 350 Millionen Euro zur Verfügung.

[www.fona.de/green-economy](http://www.fona.de/green-economy)  
und  
[www.bmbf.de/pub/Green\\_Economy\\_Agenda.pdf](http://www.bmbf.de/pub/Green_Economy_Agenda.pdf)



**Bundesforschungsministerin Johanna Wanka (r.) und Bundesumweltministerin Barbara Hendricks stellen die neue Forschungsagenda „Green Economy“ vor.**

Foto: Photothek / FONA – Forschung für Nachhaltige Entwicklungen

### Servicetelefon zur Weiterbildung gestartet

Arbeitnehmer, die sich beruflich verändern oder weiterentwickeln möchten, können sich seit dem 1. Januar 2015 telefonisch beraten lassen. An Werktagen erhalten die Ratsuchenden zwischen 10 und 17 Uhr erstmals eine bundesweite und kostenlose Beratung zu allen Fragen rund um die Weiterbildung.

„Weiterbildung ist ein wesentliches Werkzeug für die Gestaltung individueller Lebens- und Arbeitschancen. Das neue Infotelefon soll für die Bürgerinnen und Bürger ein Wegweiser durch das vielfältige und zum Teil unübersichtliche Weiterbildungsangebot sein“, sagt Bundesbildungsministerin Johanna Wanka.

Das Infotelefon ermöglicht Ratsuchenden einen einheitlichen und leichten Zugang zu einer anbieterneutralen Beratung. Um passgenaue Formate zu finden, ermitteln die Beraterinnen und Berater die individuellen Weiterbildungsabsichten und persönlichen Bedürfnisse der Anrufer.

Weitere Partner der bundesweiten telefonischen Weiterbildungsberatung sind die Bundesagentur für Arbeit und das Bundesamt für Migration und Flüchtlinge (BAMF).

[www.der-weiterbildungsratgeber.de](http://www.der-weiterbildungsratgeber.de)



### BMBF stärkt Versorgungsforschung in Deutschland

Der Kostendruck im Gesundheitssystem steigt. Dennoch hat jeder Patient einen Anspruch auf die bestmögliche und sicherste Therapie. Mit dem „Aktionsplan Versorgungsforschung – Forschung für ein patientenorientiertes Gesundheitswesen“ stärkt das Bundesforschungsministerium den Aufbau einer leistungsstarken deutschen Versorgungsforschung, um die Gesundheitsversorgung in Deutschland kontinuierlich zu verbessern.

„Deutschland hat bereits eine sehr gute Gesundheitsversorgung, die wir auch weiterhin gewährleisten wollen“, erklärt Bundesforschungsministerin Johanna Wanka. „Deshalb müssen wir herausfinden, welche Maßnahmen tatsächlich wirkungsvoll sind, welche nicht zum Erfolg führen und an welcher Stelle Ressourcen möglicherweise nicht zielgerichtet eingesetzt werden.“



**Fragen zur Weiterbildung? Unter 030 - 2014 90 90 sind die Beraterinnen und Berater des Infotelefons zu erreichen. Das Angebot ist kostenlos.**

Foto: Monkey Business - Fotolia

Analysen zur Über-, Unter- und Fehlversorgung sind ebenso notwendig wie die Erprobung neuer Versorgungskonzepte oder gesundheitsökonomische Studien. Für den Aktionsplan stellt das Ministerium von 2015 bis 2018 insgesamt rund 50 Millionen Euro zur Verfügung. Er ist Teil des Rahmenprogramms Gesundheitsforschung der Bundesregierung.

Eine qualifizierte und anerkannte gesundheitsökonomische Forschung hilft bei der gesundheitspolitischen Entscheidungsfindung und schafft somit die Voraussetzung dafür, langfristig die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems zu erhalten. Deshalb fördert das BMBF bereits seit 2012 Forschungsprojekte zur Versorgung und für den Aufbau von vier interdisziplinären Zentren der gesundheitsökonomischen Forschung.

[www.bmbf.de/de/16170.php](http://www.bmbf.de/de/16170.php)



### Kontakt:



Informationen zu diesen und anderen interessanten Themen zur neuen Hightech-Strategie für Deutschland finden Sie unter:  
[www.hightech-strategie.de](http://www.hightech-strategie.de)

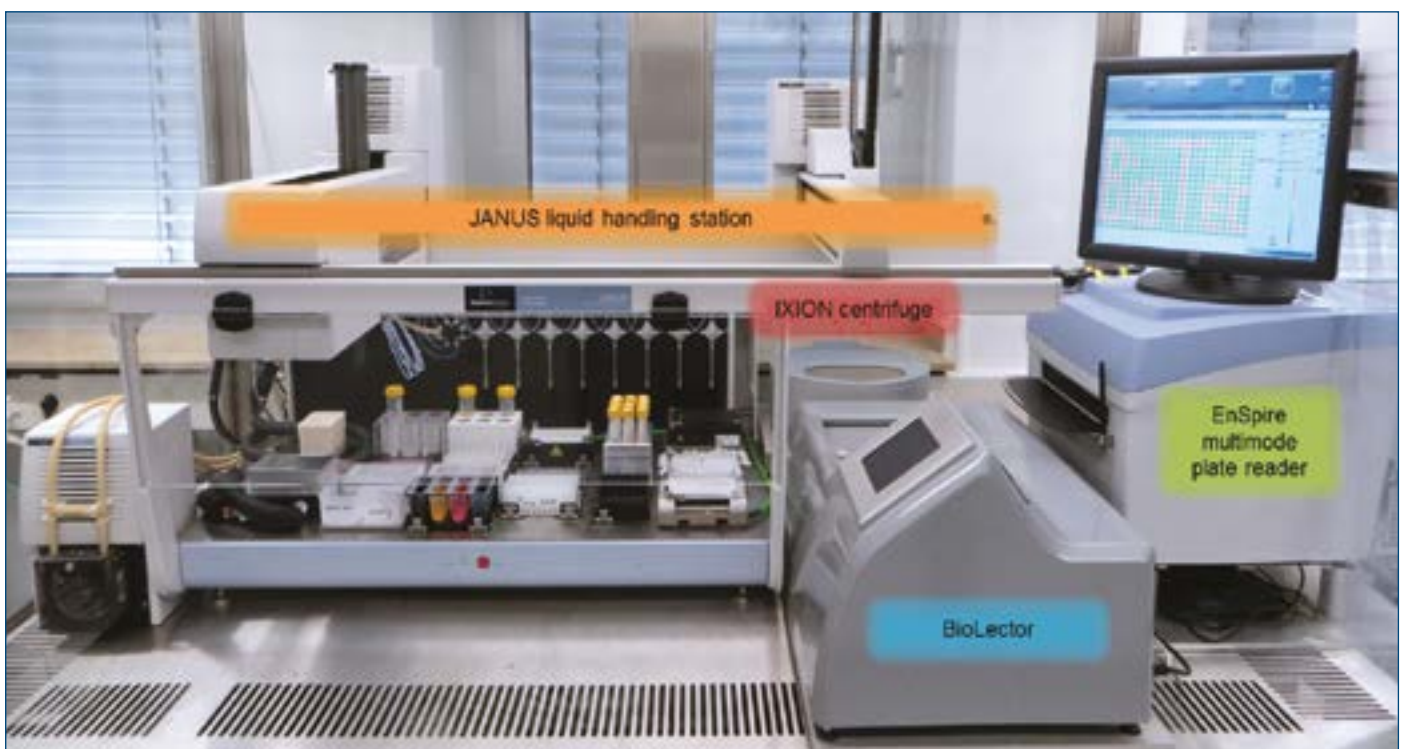
## QUANTITATIVE BIOTECHNOLOGIE AM FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH:

### One-Stop-Shopping für die Stamm- und Prozessentwicklung

Der Zyklus von Datengenerierung und Modellbildung wird allgemein als ein wesentlicher Bestandteil systembiologischer Forschungsprojekte angesehen. Im Bereich der industriellen Biotechnologie und speziell des *Metabolic Engineering* spielt dieser Zyklus bereits seit den 90er Jahren eine zentrale Rolle. Die auf systembiologische Methoden gestützte Entwicklung von mikrobiellen Hochleistungs-Produktions-Organismen und die anschließende Prozessentwicklung ist die Mission des biotechnologischen Forschungsinstituts IBG-1 am Forschungszentrum Jülich. Hier werden industrielle Plattform-Organismen wie zum Beispiel *Corynebacterium glutamicum* und *Escherichia coli* auf Grundlage systembiologischer Einsichten genetisch modifiziert, um zu industrierelevanten Produzenten für Grund- und Feinchemikalien, Pharmazeutika, Naturstoffe und Proteine zu gelangen.

#### SCHNELLE PHÄNOTYPISIERUNG VON STAMMBIBLIOTHEKEN

Die industrielle Biotechnologie ist eine quantitative Disziplin. Was letztendlich zählt, ist die Wirtschaftlichkeit eines Produktionsprozesses im Vergleich zu bereits etablierten chemischen oder biotechnologischen Verfahren. Erste wichtige Bausteine für die Entwicklung neuer biotechnologischer Produktionsprozesse sind die schnelle Identifizierung geeigneter Produktionsstämme und die Erstellung optimaler Medienzusammensetzungen für deren Kultivierung. Hierbei stößt man mit klassischen Kultivierungssystemen, wie zum Beispiel Schüttelkolben, im Hinblick auf Durchsatz und Prozesskontrolle schnell an Grenzen. Durch den Einsatz von Mikrotiterplatten-basierten Technologien wie dem BioLector (m2p-labs, Aachen), welche unter anderem das nicht-invasive Messen von Prozessparametern wie pH, pO<sub>2</sub> und Biomasse



**Abbildung 1:** Mini Pilot Plant bestehend aus einer Liquid-Handling-Station (JANUS, Perkin Elmer), einem Mikrotiterplatten-Kultivierungssystem (BioLector, m2p-labs), einer Zentrifuge zur Zellseparation (IXION, Sias AG) und einem Plattenlesegerät (EnSpire, Perkin Elmer). Das gesamte System befindet sich in einer Laminarflow-Einhausung (Cleanair) für steriles Arbeiten.

Quelle: © IBG-1, FZ Jülich



Mitarbeiter des biotechnologischen Forschungsinstituts IBG-1 am Forschungszentrum Jülich.

Quelle: © IBG-1, FZ Jülich

erlauben, können diese Limitationen teilweise behoben werden. Allerdings erfordern solche Stand-Alone-Ansätze immer noch viel manuelle Handarbeit, um Medienzusammensetzungen zu präparieren, einzelne Kulturen zu inokulieren und zu beproben sowie bei Bedarf die Produktbildung zu induzieren.

Mit der Zielsetzung einer voll automatisierten Phänotypisierung von Mikroorganismen unter kontrollierten Wachstumsbedingungen wurde am IBG-1 eine neue Anlage mit der Bezeichnung „Mini Pilot Plant“ (MPP) entwickelt (Abb.1). Der mit einem BioLector verbundene Liquid-Handling-Roboter ermöglicht dabei die automatisierte Medienpreparation und -inokulation von Kultivierungsexperimenten im Mikrotiterplattenformat sowie eine zeitlich oder signal-getriggerte Zugabe von Substanzen (z. B. Induktoren) während der Kultivierung. Darüber hinaus können Kultivierungsproben entnommen, zentrifugiert und anschließend mit Hilfe quantitativer photometrischer Assays automatisch analysiert werden.

Unter Anwendung der MPP gelang es kürzlich erstmals, eine Bibliothek von 17 neuen L-Lysin produzierenden *Corynebacterium glutamicum*-Stämmen in wenigen Tagen umfassend phänotypisch zu charakterisieren (Unthan *et al.*, 2014). Jeder Stamm wurde dabei auf verschiedenen Medien kultiviert und anhand industriell relevanter Prozessparameter wie spezifische Wachstumsrate, Substrataufnahmerate, Produkttiter und Produktivität bewertet. Im Ergebnis wurde ein neuer Produktionsstamm mit einem 20% höheren Produkttiter im Vergleich zu dem bis dato besten Modellproduzenten identifiziert. Der MPP-Ansatz ist somit auch hervorragend geeignet, um neue Gentargets für das gezielte Metabolic Engineering von bestehenden Produktionsstämmen zu ermitteln.

#### GEZIELTES DEBOTTLENECKING UNTER ANWENDUNG QUANTITATIVER OMICS-METHODEN

Für die Optimierung von bereits bestehenden Höchstleistungs-Produzenten stellt das *Metabolic Engineering* gleichzeitig ein anspruchsvolles Testfeld für die Systembiologie dar, da weitere Verbesserungen nur auf Grundlage eines detaillierten Verständnis-

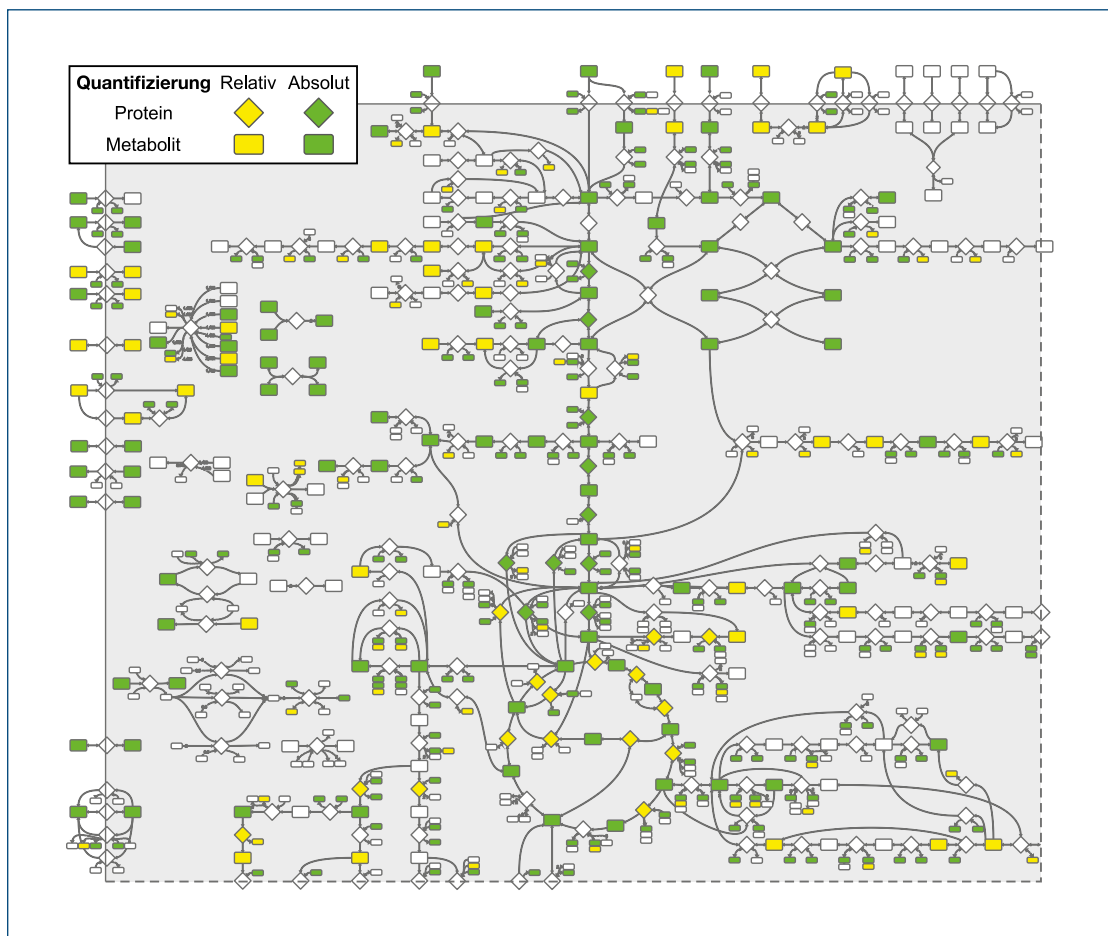
ses der Funktion metabolischer Netzwerke erzielt werden können. Für den Werkzeugkasten der Omics-Methoden bedeutet dies, dass quantitative Messverfahren benötigt werden, die intrazelluläre Ressourcen und Prozesse auf einer absoluten Skala vermessen können. Diese im Weiteren als „Quantitative Biologie“ bezeichnete Herangehensweise stellt höchste Anforderungen an die zu entwickelnden Messprotokolle und kann zum aktuellen Zeitpunkt keineswegs als etabliert angesehen werden. Die meisten derzeit angewandten Methoden sind bestenfalls semiquantitativ oder funktionieren nur relativ zu einer geeigneten Referenz.

In Jülich wurden in den vergangenen Jahren quantitative Omics-Verfahren entwickelt, die es ermöglichen, die Expressions-Pipeline einzelner Gene, ausgehend von der Transkription über die Translation und die Faltung des aktiven Enzyms bis hin zu Metabolit-Konzentrationen und den daraus resultierenden metabolischen Flüssen im Detail zu vermessen. Erst diese Detailinformation erlaubt effektive Rückschlüsse darauf, auf welcher zellulären Organisationsebene die Flaschenhalse für eine Produktivitätssteigerung zu finden sind. Unter Zuhilfenahme von genomweiten Modellen des Stoffwechsels, wie dem am Institut weiterentwickelten metabolischen Netzwerk von *C. glutamicum* kann damit der intrazelluläre Stofffluss in die gewünschte Richtung gelenkt werden.

Die Entwicklung quantitativer Omics-Methoden wird ein wenig erleichtert durch die Tatsache, dass sich die industrielle Biotechnologie zumeist auf den Zentralstoffwechsel eines Mikroorganismus sowie einige wenige Synthesewege konzentriert. Quantitative Messungen müssen nicht unbedingt genomweit, sondern vielmehr gezielt für bestimmte Stoffwechselabschnitte der Zelle entwickelt werden (Abb. 2). Dies ist ein wichtiger Unterschied zu den auf genomweite Vollständigkeit abzielenden Fingerprinting-Methoden, die am Institut komplementär zur ungerichteten Untersuchung verwendet werden.

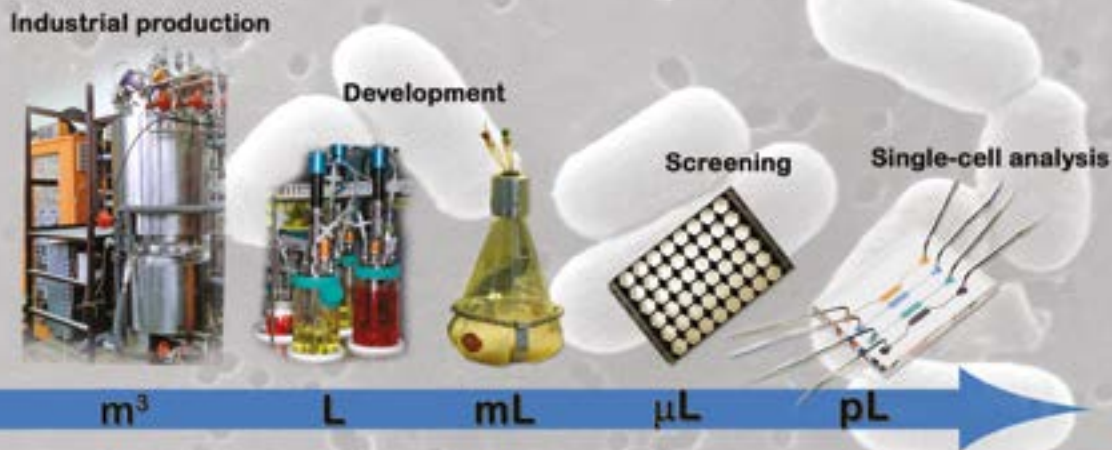
**Im Detail werden am Jülicher IBG-1 folgende Omics-Methoden kontinuierlich weiterentwickelt und für systembiologische Untersuchungen eingesetzt:**

- Das Institut zählt seit den 90er Jahren zu den Pionieren im Bereich der metabolischen Stoffflussanalyse auf Grundlage von Isotopen-Markierungsexperimenten (Wiechert and Nöh, 2013). Hierbei handelt es sich um eine modellgestützte Methode, die aus gemessenen intrazellulären Markierungsanreicherungen Stoffflüsse ermittelt. Dies ist zugleich ein hervorragendes Beispiel für das erwähnte Wechselspiel zwischen Experiment, Modellierung und Vorhersagen für das *Metabolic Engineering*.
- Das Institut ist ebenso international bekannt auf dem Gebiet der Methodenentwicklung für die quantitative Metabolom-analyse. Jüngste Arbeiten haben deutlich gezeigt, dass etablierte Messprotokolle oft nicht mehr vernachlässigbare systematische Fehler aufweisen, wodurch die Daten für quantitative Modellierungszwecke unbrauchbar werden (Noack and Wiechert, 2014).
- Seit Kurzem wurde in Jülich auch die erste auf charakteristischen Peptidsequenzen beruhende quantitative Proteomics-Methode für einen prokaryotischen Organismus etabliert (Voges *et al.*, 2014).



**Abbildung 2:** Ausschnitt des metabolischen Netzwerks von *Corynebacterium glutamicum*. Die am Jülicher Institut mittels massenspektrometrischer Methoden quantifizierbaren Proteine und Metabolite sind farblich gekennzeichnet. Eine absolute Quantifizierung (grüne Symbole) setzt das Vorhandensein entsprechender Standards mit bekannter Stoffmengenkonzentration voraus.

Quelle: © IBG-1, FZ Jülich



Kultivierungsplattformen am JMPC zur Untersuchung von Mikroorganismen auf allen Größenskalen.

Quelle: © IBG-1, FZ Jülich

Das Zusammenspiel der verschiedenen Omics-Methoden bei der Optimierung von Produktionsstämmen kann sehr gut an einem jüngst abgeschlossenen Projekt zur Lysin-Produktion mit *C. glutamicum* illustriert werden (van Ooyen *et al.*, 2012). Lysin wird heute weltweit biotechnologisch in einer Menge von etwa 2 Mio. Jahrestonnen produziert. Dieser Prozess ist industriell sehr weit optimiert und stellt damit einen hervorragenden Testfall für die Entwicklung neuer Methoden dar. Da heute publizierte Lysin-Produktionsstämmen bereits 30% der mit der Glukose zugefütterten Kohlenstoffatome in Lysin einbauen, erfordert die Produktion eine gut ausgewogene Balance zwischen zellulärem Wachstum (d.h. Synthese von Biomasse) und Produktsynthese.

Diese Balance kann durch die Regulation des Stoffflusses durch den Zitronensäurezyklus sehr effektiv beeinflusst werden. Zur großen Überraschung zeigte sich aber erst bei einer zehnfachen Verringerung der Promotorstärke für die Citratsynthase (Enzym des ersten Reaktionsschritts im Zitratzyklus) ein deutlicher Effekt. Die detaillierte Vermessung der einzelnen Schritte in der Expressions-Pipeline von Citratsynthase und benachbarter Enzyme konnte Klarheit darüber verschaffen, wie dieser Effekt zustande kommt. Es zeigte sich, dass die gewünschte Reduktion der Genexpression tatsächlich von der Translation über die Transkription und die Enzymaktivität korrekt umgesetzt wurde. Erst die Metabolom- und Stoffflussanalyse offenbarte, dass der Arbeitspunkt der Citratsynthase zu höheren Substratkonzentrationen hin verschoben war, wodurch der gleiche Stofffluss trotz einer reduzierten Enzymmenge immer noch möglich war.

#### JMPC – QUANTITATIVE BIOTECHNOLOGIE MADE IN JÜLICH

Die in Jülich entwickelte MPP sowie die quantitative Omics-Plattform bilden den bioprozesstechnischen und bioanalytischen Kern des „Jülich Microbial Phenotyping Center“ (JMPC). Im Weiteren gehören dazu auch umfangreiche experimentelle Einrichtungen zur Kultivierung von Mikroorganismen auf allen Größenskalen von der Pikoliterkala (Mikrofluidik) über den Mikroliter-Maßstab (Kleinstkultivierung) und den Litermaßstab (Labor-Bioreaktor) bis hin zum Pilotmaßstab (300 L Bioreaktor). Zusammengenommen kann das Forschungszentrum Jülich damit eine One-Stop-Shopping Lösung für die Optimierung industrieller Produktionsstämmen anbieten.

#### REFERENZEN:

- Noack, S., and Wiechert, W. (2014). Quantitative metabolomics: a phantom? *Trends Biotechnol* 32, 238-244.
- Unthan, S., Radek, A., Wiechert, W., Oldiges, M., and Noack, S. (2014). Bioprocess Automation on a Mini Pilot Plant enables Fast Quantitative Microbial Phenotyping. *Microb Cell Fact* (*in press*).
- van Ooyen, J., Noack, S., Bott, M., Reth, A., and Eggeling, L. (2012). Improved L-lysine production with *Corynebacterium glutamicum* and systemic insight into citrate synthase flux and activity. *Biotechnol Bioeng* 109, 2070-2081.
- Voges, R., Corsten, S., Wiechert, W., and Noack, S. (2014). Absolute quantification of *Corynebacterium glutamicum* glycolytic and anaplerotic enzymes by QconCAT. *J Proteomics* (*accepted*).
- Wiechert, W., and Nöh, K. (2013). Isotopically non-stationary metabolic flux analysis: complex yet highly informative. *Curr Opin Biotechnol* 24, 979-986.

#### WEITERE INFORMATIONEN UND KONTAKT:

Forschungszentrum Jülich GmbH  
 Institut für Bio- und Geowissenschaften  
 IBG-1: Biotechnologie  
 52425 Jülich

[www.fz-juelich.de/ibg/ibg-1](http://www.fz-juelich.de/ibg/ibg-1)

#### ANSPRECHPARTNER:



**Dr.-Ing. Stephan Noack**  
 Leiter der Nachwuchsgruppe  
 „Quantitative Microbial Phenotyping“  
[s.noack@fz-juelich.de](mailto:s.noack@fz-juelich.de)



**Prof. Dr. Wolfgang Wiechert**  
 Direktor IBG-1: Biotechnologie  
[w.wiechert@fz-juelich.de](mailto:w.wiechert@fz-juelich.de)

# modelle und methoden für systembiologie und systemmedizin

Das Institute of Computational Biology  
am Helmholtz Zentrum München

von Carsten Marr, Jan Hasenauer und Fabian J. Theis

Die Zahl chronischer Erkrankungen steigt weltweit drastisch an. Der Schlüssel zum Verständnis vieler solcher Krankheiten liegt im Zusammenspiel von Genetik, Umweltfaktoren und persönlichem Lebensstil. Biotechnologische Neuerungen und die kontinuierliche Weiterentwicklung analytischer Methoden erlauben immer genauere Messungen auf der Ebene von Molekülen, Zellen und Organismen. Damit einher geht ein rapider Anstieg der Datenmengen, der die Analyse eines biologischen Systems aus vielen verschiedenen Perspektiven ermöglicht. So können Zellen heute anhand ihres Genoms, Transkriptoms, Proteoms oder Metaboloms betrachtet werden.

In der modernen biologischen Forschung werden daher immer mehr mathematische und statistische Methoden benötigt, die eine effiziente Analyse großer Datenmenge gewährleisten und eine Integration verschiedener Perspektiven erlauben. Darüber hinaus steigt der Bedarf an statistischen und mechanisti-

schen Modellen, um die erhobenen Daten adäquat zu interpretieren. Die Aufgabe unseres Instituts ist es, Analysewerkzeuge in Zusammenarbeit mit unseren experimentellen Partnern zu etablieren, um gemeinsam das Verständnis und die Behandlungsmöglichkeiten von Krankheiten weiterzuentwickeln.

Das Institute of Computational Biology (ICB) ist aus der Zusammenlegung des Instituts für Biometrie und Biomathematik und der Forschungsgruppe für Computational Modelling in Biology entstanden. Die Expertisen beider Gruppen wurden zusammengeführt, um neue Möglichkeiten zur datengetriebenen Analyse biologischer Systeme zu schaffen. Gegründet 2013, arbeiten derzeit rund 50 Wissenschaftler und Doktoranden am ICB. Neben der wissenschaftlichen Arbeit unterrichten unsere Mitarbeiter an der Technischen Universität München und betreuen die Master- und Bachelorarbeiten von Studierenden aus den Fachrichtungen Mathematik, Statistik, Informatik und Bioinformatik. Das ICB kooperiert national und international mit theoretischen, experimentellen und klinischen Forschungsgruppen. Darüber hinaus bestehen mehrere nationale Industriekooperationen.

## Themengebiete des Institute of Computational Biology



Grafik: ICB

## Wissenschaft am ICB

Das ICB entwickelt Modelle und Methoden für die Datenanalyse in der Systembiologie und der Systemmedizin. Wir untersuchen Informationen auf verschiedenen Skalen, von Zeitreihen einzelner Zellen bis hin zu Omics-Daten aus großen Patientenkohorten. In unseren zehn Forschungsgruppen erarbeiten wir neue Methoden für Biostatistik, Bioinformatik, Bildverarbeitung und mechanistische Modellierung, sowie für integrative Omics-Analysen und Data Science. Diese wenden wir beispielsweise auf die Modellierung von zellulären Entscheidungen und die Quantifizierung von Gen-Umwelt-Effekten in Krankheiten an. Im Folgenden möchten wir drei Forschungsprojekte näher beschreiben.





v.l.n.r.: Carsten Marr, Fabian Theis und Jan Hasenauer (Foto: ICB)

## Zell-Zell-Variabilität mittels statistischen Methoden analysieren

Biologische Systeme sind sehr anpassungsfähig und damit sehr variabel. Einzelne Zellen gleichen Zelltyps können auf dieselbe Stimulation sehr unterschiedlich reagieren. Durch technische Fortschritte in der Bildgebung und der Miniaturisierung von Reaktionsvolumen in sogenannten Microfluidics, ist die Beschreibung und Analyse dieser Zell-Zell-Variabilität ein neues und spannendes Forschungsfeld geworden. Am ICB wird Heterogenität im zellulären Kontext, z. B. unterschiedlicher Genexpression in einer Mischung von differenzierten und undifferenzierten Zellen, sowohl mit statistischen als auch mit mechanistischen Modellen beschreiben.

In einer Vielzahl von Projekten in der Entwicklungs- und Stammzellbiologie, aber auch bei der Behandlung von Tumoren ist eine Berücksichtigung der zellulären Heterogenität essentiell. Zum Beispiel beschäftigen wir uns damit, die ersten Entwicklungsstufen von Mausembryonen besser zu verstehen. Nach drei Teilungsschritten besteht der Embryo aus acht Zellen, die nun beginnen, sich zu unterschiedlichen Zelltypen zu entwickeln bzw. zu differenzieren. In Experimenten wurden Genexpressionsdaten in einzelnen Zellen nach jedem Zellteilungsschritt erhoben. Man erhält damit Expressionsmessungen für verschiedene Zelltypen. Um Unterschiede zwischen den Zelltypen aufzuspüren, projizierten wir den 48-dimensionalen Raum der durch single-cell qPCR gemessenen Gene auf einen beispielsweise zweidimensionalen Unterraum. Jede gemessene Zelle entspricht dann einem Punkt in der Ebene. Mit Hilfe dieser Projektion konnten wir untersuchen, welche Zellen nahe beieinander liegen, und welche Gene für Übergänge zwischen Zelltypen verantwortlich sind. Mit Standardprojektionen konnten die Zellen bisher erst nach sechs Teilungsschritten unterschieden werden. Durch eine von uns entwickelte und angepasste nicht-lineare Erweiterung, bei der auch die Gruppenzugehörigkeit in die Projektion eingeht, sieht man, dass sich die Zellen bereits nach vier

Teilungsschritten in zwei Untergruppen aufteilen (Buettner *et al.*, 2012). In der Praxis mussten wir feststellen, dass durch die Auflösung von Transkriptomikdaten auf Einzelzellebene aber auch neue Artefakte entstehen, die in entsprechenden Daten auf Populationsebene „weggemittelt“ werden. Beispielsweise können gleichartige Zellen in verschiedenen Zellzyklusphasen zum Teil erheblich unterschiedliche Expressionslevel haben; vor kurzem haben wir dazu in Zusammenarbeit mit Kollegen vom EBI eine Methode basierend auf Varianzzerlegung vorgeschlagen, um entsprechende „Confounder“, wie den Zellzyklus, auszugleichen (Buettner *et al.*, 2015). Durch die Kombination von Einzelzellanalysen mit statistischen Methoden können so Zellen in Populationen identifiziert werden, die sonst unentdeckt bleiben.

## Von der Zelle zum Patienten

Die für Einzelzelldaten entwickelten Methoden lassen sich interessanterweise auch auf ganz andere Datentypen, wie z. B. die individuellen Messungen in großen Patientenkollektiven, anwenden. Ein Beispiel kommt dabei aus der Diabetes-Forschung, in Zusammenarbeit mit Experten am Helmholtz Zentrum München.

*Diabetes mellitus* wurde von den Vereinten Nationen als internationale Bedrohung und Epidemie eingestuft und stellt damit eine der großen Herausforderungen für die westlichen Industrienationen dar. Die Entstehungsmechanismen der Krankheit sind weitgehend unbekannt. Das Risiko für Typ-1-Diabetes konnte bisher anhand einer Familienanamnese und der HLA-Genotypen am besten ermittelt werden. Vor kurzem konnten wir in einem Kooperationsprojekt mittels statistischen Analysen gewichtete Gen-Kombinationen identifizieren, die eine verbesserte Risikovorhersage für Typ-1-Diabetes ermöglichen (Winkler *et al.*, 2014). Unser Risiko-Modell mit zehn ausgewählten genetischen Positionen erlaubt eine bessere Risikovorhersage und somit ein besseres Screening von Kindern in Verlaufsbeobachtungs- und Interventionstudien.



Die wissenschaftlichen Mitarbeiter beim Institutsretreat 2014 (Foto: ICB).

Neben Listen bekannter genetischer Risikomarker arbeiten wir am Institut mit großen Omics-Datensätzen. Zum Beispiel haben wir uns mit der Erstellung von Metabolomics-Netzwerken beschäftigt, welche die molekularen Interaktionen zwischen Stoffwechselformen gewebe- und organismusspezifisch abbilden. Diese Netzwerke haben wir anschließend durch genomweite Assoziationen mit genetischen Polymorphismen erweitert, um große, integrierte Stoffwechselkarten mit metabolischen und genetischen Zusammenhängen zu erstellen (Shin *et al.*, 2014), welche wir dann zur Analyse phänotypischer Assoziationen des Metaboloms verwenden, um beispielsweise die biologische Interpretation großer Ergebnislisten zu vereinfachen.

### Von gemessenen Heterogenitäten zum mechanistischen Verständnis

Um Ursache-Wirkung-Zusammenhänge besser zu verstehen, verwenden wir mechanistische dynamische Modelle. Solche Modelle setzen wir unter anderem ein, um *in vivo*-Eigenschaften von Leukämien zu analysieren und damit eine Mechanismus-basierte Stratifizierung von Karzinomen voranzutreiben oder zelluläre Signalübertragung zu untersuchen. Die Entwicklung von deterministischen und stochastischen Modellen wird hierbei komplementiert durch maßgeschneiderte statistische Lernverfahren. In Zusammenarbeit mit anderen Gruppen haben wir Algorithmen entwickelt, mit denen Modelle mit mehreren hundert Parametern innerhalb von Stunden optimiert werden

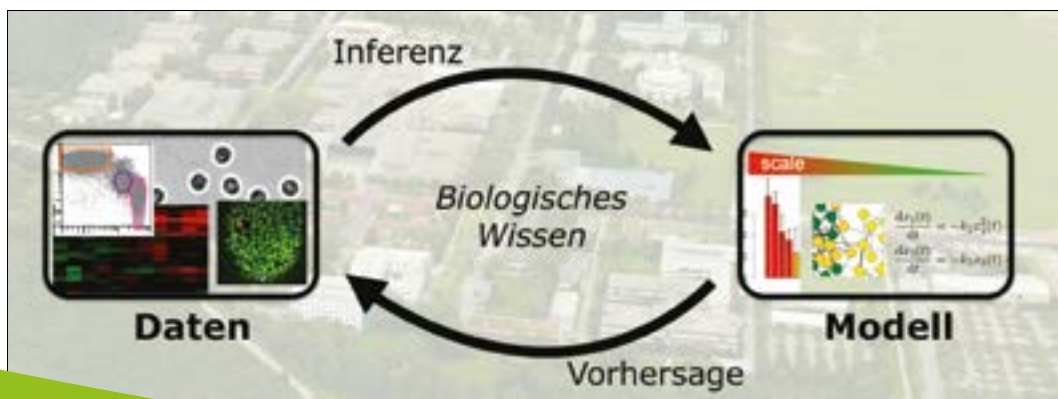
können. Dies ermöglicht die Analyse komplexer Datensätze, die aus einer Vielzahl von Experimenten stammen.

Kürzlich konnten wir mit solchen Methoden verschiedene Subgruppen von Schmerz weiterleitenden und verarbeitenden Neuronen nachweisen (Hasenauer *et al.*, 2014). Durch die Kombination von statistischen und mechanistischen Modellen konnte so die Ursache von Subgruppenunterschieden ermittelt werden, obwohl diese nicht direkt beobachtet wurde (Abb. 1). In ähnlichen Projekten konnten wir dazu beitragen, ein potentielles Target für die Behandlung von chronischem Schmerz – einer großen sozioökologischen Herausforderung – zu ermitteln.

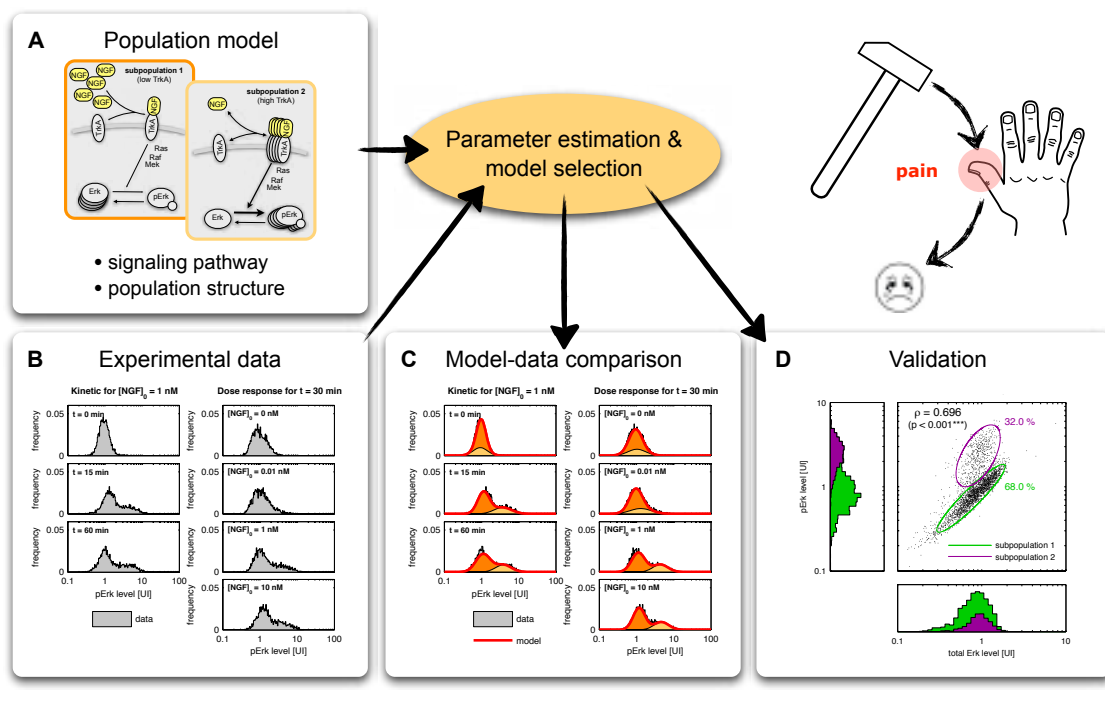
### Perspektive

Um die langfristige Etablierung der Systembiologie und der Systemmedizin sowohl an unserem Standort als auch in Deutschland voranzutreiben, werden neuartige statistische Methoden und mechanistische Modellierungsansätze benötigt. Komplexe, hoch-dimensionale, potentiell longitudinale Datensätze sind immer häufiger verfügbar – zum Teil im eigentlichen Projekt, zum Teil in öffentlichen Datenbanken – wobei der Umgang damit als auch die integrative Analyse in einer Vielzahl von Projekten noch nicht klar ist. Wir wollen daher Schritt-für-Schritt maßgeschneiderte Methoden für die ganzheitliche Analyse von der Zelle zum Patienten erarbeiten und die Entwicklung von mehrstufigen Datenintegrationsverfahren und „*genome-scale mechanistic models*“ vorantreiben.

## Datenbasierte Modellierung am Institute of Computational Biology



Grafik: ICB



**Abbildung 1:**

Illustration von ODE-MM (Hasenauer *et al.*, 2014), einem neu entwickelten Modellierungsansatz, der Vorteile mechanistischer und statistischer Modelle synergetisch nutzt. Die intrazelluläre Dynamik in einzelnen Subpopulationen wird durch mechanistische, gewöhnliche Differentialgleichungen beschrieben. Die Zell-Zell-Variabilität wird mittels Mischmodelle abgebildet. Unter Verwendung von Parameterschätzung und Modellselektion können diese Modelle (A) an experimentelle Daten (B), z. B. Mikroskopie-Daten, angepasst werden. Die entstehenden Modelle (C) sind verlässlich und Vorhersagen, wie beispielsweise Unterschiede zwischen zellulären Subpopulationen, konnten im Schmerz-Kontext bereits validiert werden (D).

## Referenzen:

- Buettner, F., Theis, F.J. (2012). A novel approach for resolving differences in single-cell gene expression patterns from zygote to blastocyst, *Bioinformatics*. 28 (2012) i626–i632.
- Buettner, F., Natarajan, K. N., Casale, F. P., Proserpio, V., Scialdone, A., Theis, F. J., Teichmann, S. A., Marioni, J. C., and Stegle, O. (2015). Computational analysis of cell-to-cell heterogeneity in single-cell RNA-sequencing data reveals hidden subpopulations of cells, *Nat Biotechnol* 33(2):155-60.
- Hasenauer, J, Hasenauer, C., Hucho, T., Theis, F.J. (2014). ODE constrained mixture modelling: A method for unraveling subpopulation structures and dynamics, *PLoS Comput. Biol.* 10, e1003686.
- Shin, S.-Y., *et al.* (2014). An atlas of genetic influences on human blood metabolites, *Nature Genetics*, vol. 46, no. 6, pp. 543–550.
- Winkler, C., Krumsiek, J., Buettner, F., Angermüller, C., Giannopoulos, E.Z., Theis, F.J., *et al.* (2014). Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes, *Diabetologia*. 57, 2521–2529.

## Kontakt:

**Prof. Dr. Dr. Fabian Theis**

fabian.theis@helmholtz-muenchen.de

**Dr. Carsten Marr**

carsten.marr@helmholtz-muenchen.de

**Dr. Jan Hasenauer**

jan.hasenauer@helmholtz-muenchen.de

Helmholtz Zentrum München - German Research Center for Environmental Health

Institute of Computational Biology

Neuherberg

Technische Universität München

Center for Mathematics

Chair of Mathematical Modeling of Biological Systems

Garching

[www.helmholtz-muenchen.de/icb](http://www.helmholtz-muenchen.de/icb)

# mit kernrezeptoren zum erfolg

## Firmenportrait Phenex Pharmaceuticals AG

von Thomas Hoffmann

### Von Biotech und Gletscherspalten

Die Forschung an innovativen Arzneimitteln wird von großen Pharmaunternehmen dominiert. Zwischen dem Endprodukt der akademischen Forschung, meist der Publikation, und dem Punkt, bei dem das Interesse dieser Pharmafirmen anfängt, idealerweise einen konkreten, neuen Arzneimittelkandidaten zu finden, klafft allerdings eine große Lücke, um nicht zu sagen eine gewaltige Gletscherspalte. Bei der Überwindung dieser Gletscherspalte zu helfen, ist das Anliegen von Biotech-Firmen wie Phenex Pharmaceuticals AG.



Nahe dran an der akademischen Forschung, schnell und flexibel sowie tief im Verständnis der Biologie wollen wir sein – das unterscheidet uns von den großen Pharmafirmen. Ausstattung und Know-How im Bereich der angewandten Forschung und Entwicklung, Marktenkenntnisse und betriebswirtschaftliches Wissen sowie das notwendige Kapital – das unterscheidet uns von akademischen Arbeitsgruppen.

Das Leben als deutsche Biotech-Firma, zumindest wenn man neue Arzneimittel entwickeln will, ist zugebenermaßen allerdings nicht ganz risikolos. Forschung & Entwicklung ist teuer, das im Gegensatz zu den USA in Deutschland zur Verfügung stehende Risikokapital sehr knapp. Das intrinsische Geschäftsrisiko durch intelligent ausgesuchte Projekte, Einsatz und Herzblut auszugleichen, ist die Mission eines Biotech-Unternehmens. Und wenn am Ende noch Fortune dazukommt, dann sind auch hierzulande Erfolge möglich.

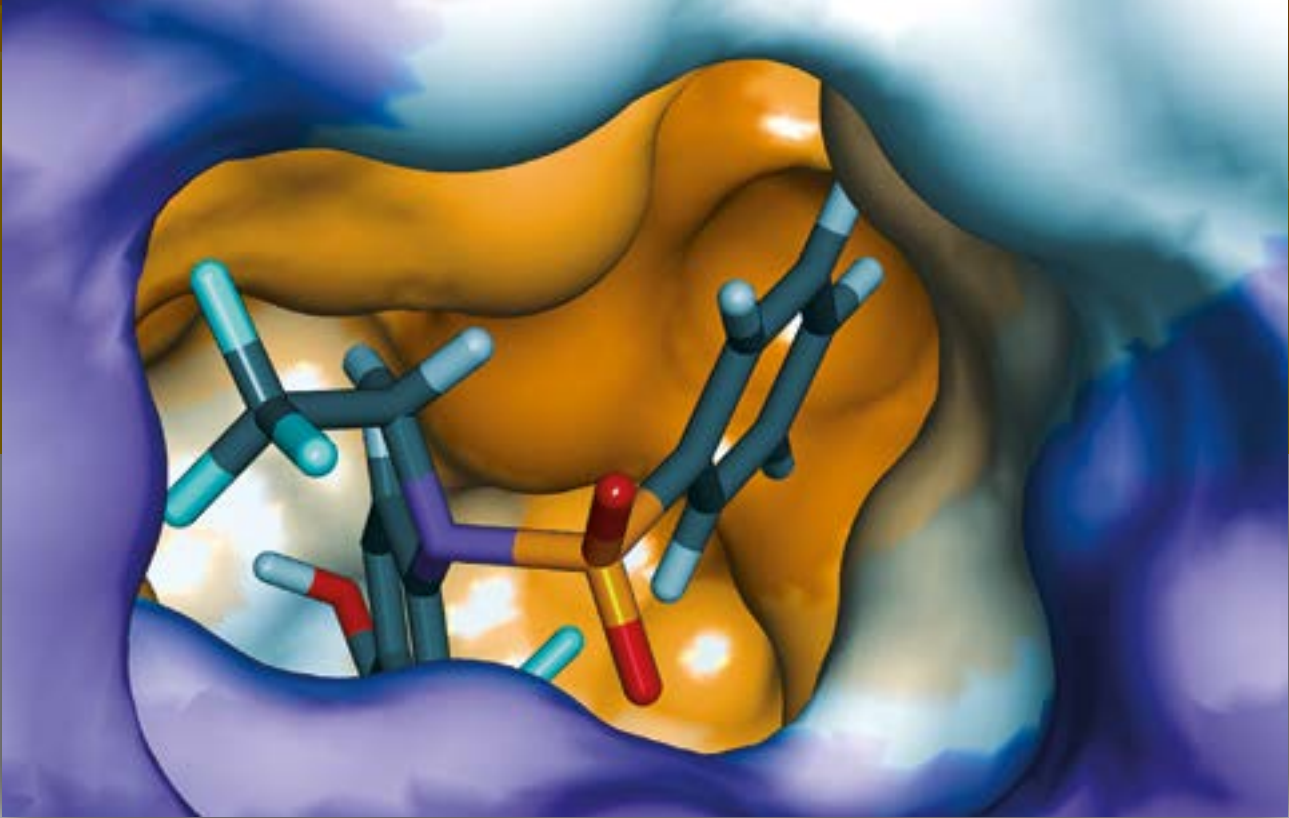
### Gründung & Aufbruch

Die Geschichte der Phenex Pharmaceuticals AG begann Ende 2002 in Heidelberg. Auf Basis einer umfangreichen Klon- und Assay-Sammlung rund um die Targetklasse der Kernrezeptoren sowie chemischen Substanzbibliotheken, wollte die Gesellschaft neue Medikamente für Leber- und Stoffwechselkrankheiten entwickeln. Im Fokus stand dabei von Anfang an der FXR-Rezeptor, über den wir im Laufe des Artikels später noch berichten werden.

Doch vor der Investition stand die Suche nach Kapital. Allerdings waren die Zeiten für Neu-Finanzierungen von Unternehmensgründungen damals sehr düster. Nach dem Crash der Technologie-Börse Neuer Markt in 2000/2001 war deutsches Risikokapital quasi nicht erhältlich, so dass die Gesellschaft auf



Foto: Phenex Pharmaceuticals AG



Inverser Agonist T1317 in der ROR-gamma Liganden-Bindungsdomäne (PDB:4NB6) Darstellung der Protein-Oberflächen nach Hydrophobizität (Grafik:Phenex Pharmaceuticals AG).

die Rekrutierung ausländischen Risikokapitals angewiesen war. Doch erst hatten wir kein Glück, und dann kam auch noch Pech dazu, um es auf „fußballerdeutsch“ zu sagen.

Risikokapitalgeber sind von Natur aus risikoscheue Wesen, die sich in der Gemeinschaft von anderen Risikokapitalgebern wohler fühlen als alleine. Pech für uns war, dass zeitlich parallel in Straßburg ein neues Unternehmen ebenfalls mit Fokus auf Kernrezeptoren gegründet wurde, das aufgrund eines bestehenden französischen Risikokapital-Commitments weiteres europäisches Kapital wie ein schwarzes Loch anzog. Finales Ergebnis nach Gesprächen mit ca. 60 Investoren waren dann 30 Mio. Euro für die französische Konkurrenz und null Euro für uns. Nicht gerade ein Traumstart!

### Zuerst Nutzung der Plattform als Cash Cow

Es hieß dann damals, Standhaftigkeit zu beweisen. Zu Hilfe kamen uns zuerst zwei größere Dienstleistungsprojekte für eine Pharmafirma, die wir glücklicherweise über die guten Kontakte eines Mitgründers rekrutieren konnten. Wir setzten in diesen Projekten unsere technologischen Assays und Tools erstmals dazu ein, molekulare Rezeptor-Liganden-Profile für einen Kunden zur Charakterisierung von dessen Arzneimittelkandidaten zu generieren.

Die Biologie der Kernrezeptoren, die als Transkriptionsfaktoren u. a. über die Steuerung der Transkription von Zielgenen sehr tief in diverse Signalwege eingreifen, ist komplex. Sie sind als pharmakologische Ziele für Pharmafirmen überaus interessant,

da ihre Modulation meist mit einer überragenden therapeutischen Wirksamkeit verbunden ist. Sie zählen zu den wichtigsten Zielstrukturen für die pharmazeutische Industrie überhaupt. Umsätze im zweistelligen Milliardenbereich werden jedes Jahr mit Medikamenten, die an Kernrezeptoren ansetzen, erwirtschaftet. Viele bekannte und erfolgreiche Medikamente wie beispielsweise Kortison, die Antibabypille oder diverse Krebsmedikamente setzen an Kernrezeptoren an.

Andererseits hat das pharmakologische Targeting von Kernrezeptoren aufgrund ihrer zentralen, biologischen Funktion und ihrer dadurch oft pleiotropen Wirkweise (wirkt auf verschiedene Zielstrukturen und ruft daher unterschiedliche Effekte hervor) auch seinen Preis. Ein allgemein bekanntes Beispiel für dies ist der Glucocorticoid-Rezeptor mit seinem Liganden Kortisol. Die herausragende antientzündliche Wirksamkeit von Kortison ist uns allen bekannt. Das damit verbundene Nebenwirkungs-Potential dieser Arzneimittel leider ebenso. Um es kurz zu sagen, um erfolgreiche Medikamente in der Targetklasse der Kernrezeptoren zu entwickeln, muss man biologisch genau hinschauen. Die Biologie der Kernrezeptoren ermöglicht es, selektive Modulatoren zu entwickeln, die im Verhältnis Wirkung zu Nebenwirkung ein deutlich besseres therapeutisches Fenster aufweisen. Oder um es nicht biologisch auszudrücken, es gibt nicht nur einen „Ein- oder Aus-Modus“ des Rezeptors, sondern vielmehr ist der Rezeptor „dimmbar“, teilweise sogar gen- oder gewebsselektiv durch Liganden ansteuerbar.

Mit unseren Technologien sind wir in der Lage, Liganden gemäß ihres molekularbiologischen Fingerabdrucks genauer zu klassifizieren, um sich gewünschten selektiven Profilen anzunähern. Das ist der Hauptfokus von Phenex, und war auch die Grundlage für unser Servicegeschäft in Form von kleineren und größeren Kooperationsprojekten auf Basis unserer Kernrezeptor-Assays, also Dienstleistungen, die wir bis zum heutigen Tag für Pharmafirmen anbieten.

Der aus erwirtschaftete Cash Flow finanzierte die Gesellschaft von Ihrer Gründung bis Mitte 2005, generiert bis zum heutigen Tag einen Deckungsbeitrag für unsere eigenen Forschungsaktivitäten und lieferte unschätzbare Kontakte, Anregungen und Glaubwürdigkeit für das Kommende. Im Nachhinein waren damit die Jahre, in der wir offen zugegeben etwas neidisch auf alle damals gut finanzierten Biotech-Firmen schauten und mit Dienstleistungen unser Geld verdienen mussten, sicherlich keine verlorenen Jahre.

### Erstes Risikokapitalinvestment und Investitionen in eigene Projekte

Mehr als 2 Jahre nach Gründung der Firma, erhielt Phenex dann Mitte 2005 eine erste Risikokapitalfinanzierung verbunden mit einer signifikanten BMBF-Förderung für die Weiterentwicklung des FXR-Projekts, so dass wir endlich auch mit der Forschung an eigenen Programmen beginnen konnten.

### Das Biotech-Unternehmen Phenex Pharmaceuticals AG in Heidelberg



Foto: Phenex Pharmaceuticals AG

Das Geld wurde zwischen 2005-2008 hauptsächlich in unser FXR-Projekt investiert. Der namensgebende Farnesoid X Rezeptor ist ein in der Leber und im gastrointestinalen Bereich exprimierter Kernrezeptor, an den Gallensäuren binden. Er stellt eine Art „Gallensäure-Überlastungsschalter“ dar, der physiologisch ein komplexes Programm steuert, um die Leber und den gastrointestinalen Bereich vor zu hohen toxischen Gallensäurekonzentrationen zu bewahren, aber auch um jeglichen anderen, wie beispielsweise metabolischen Stress von der Leber fern zu halten. Auf Basis von bereits bei Gründung vorhandenen ersten Leitstrukturen haben wir dann in dieser Zeit die Moleküle pharmakologisch insoweit verbessert, bis Anfang 2008 ein erstes Kandidatenmolekül vorlag, das für die weitere präklinische Entwicklung geeignet erschien.

Nach Verhandlungen mit diversen Investoren konnten wir Mitte 2008 eine weitere Finanzierungsrunde abschließen, die 2010 im gleichen Investorenkreis nochmals ergänzt wurde. Im Nachhinein hatten wir damals ein glückliches Händchen, dass wir uns gegen das durchaus auch angebotene, große ausländische Investorengeld entschieden hatten, sondern vielmehr auf eine Mischung aus kleineren deutschen Risikokapitalfonds und Privatinvestoren gesetzt hatten, die uns zusammen bis heute die Treue hielten.

Auf jeden Fall konnte die Gesellschaft mit den zusätzlichen Mitteln ab 2008 dann neben FXR ein zweites F&E-Programm auf dem RORg-Rezeptor mit Fokus auf Autoimmunerkrankungen aufbauen. So hatten wir dann zwei F&E-Projekte im Portfolio, die wir fortan parallel entwickelten und die wir bis 2012 auf ein Niveau heben konnten, auf dem eine Vermarktung an ein Pharmaunternehmen sinnvoll erschien.

### Zeit der Ernte

Jeder von uns kennt das Gefühl, mit und gegen den Wind Fahrrad zu fahren und ein wenig ist es auch so in der Vermarktung von F&E-Projekten. Mit Rückenwind fährt es sich leichter und so war es bei der Lizenzierung des RORg-Projektes. Der Rezeptor war durch hochrangige wissenschaftliche Veröffentlichungen und klinische Daten von therapeutischen Antikörpern, die zumindest den Signalweg, wenn auch nicht das Ziel selbst validiert hatten, ohne unser großes Zutun nach 2010 mit einem Male in aller Munde, sprich in den Büchern des Business Development der großen Pharmaunternehmen.

Da in dieser Zeit auch die ersten Stoffschutzpatente von uns veröffentlicht wurden, war Phenex ein begehrter Gesprächspartner geworden und nach einigen Monaten Verhandlungen war dann für uns das erste Mal Erntezeit. Ende 2012 konnte das RORg-Programm für Forschungszahlungen von bis zu 135 Mio. US Dollar so-



(Foto: Phenex Pharmaceuticals AG)

wie zzgl. möglicher Umsatzbeteiligung an Janssen Pharmaceuticals (die Gesundheitssparte von Johnson&Johnson) lizenziert werden.

Und das Glück des Tüchtigen blieb uns weiterhin gewogen. Obwohl das FXR-Projekt in den 10 Jahren, in denen Phenex an dem Programm gearbeitet und festgehalten hatte, nie vergleichbar in den Fokus der Pharmaindustrie gerückt war wie das bei RORg der Fall war, änderte sich dies schlagartig, als Anfang 2014 unser einziger F&E-Konkurrent bezüglich dieses Rezeptors (Intercept Pharmaceuticals) die Ergebnisse Ihrer Phase II-Studie in Patienten mit entzündeter Fettleber bekannt gab, die den Börsenwert dieser Firma in den Tagen danach auf unglaubliche 9 Mrd. US Dollar explodieren ließen. Warum dieser Hype?

Übergewicht, Diabetes, Bluthochdruck und zu hohe Lipide kennt ein jeder von uns als Ausprägungen des sogenannten Metabolischen Syndroms. Was nahezu unbekannt ist, dass auch die Leber Teil des Metabolischen Syndroms sein kann. Zu starke Lipidbelastung führt bei bestimmten Patienten zur Verfettung und anschließender Entzündung der Leber (sog. NASH für Nicht-alkoholische Steatohepatitis). Unbehandelt entwickelt sich diese Entzündung weiter zur Leberzirrhose und Leberkrebs mit entsprechender Mortalität. Schätzungen zufolge wird die Anzahl der metabolisch induzierten Zirrhosen die der alkoholinduzierten Zirrhosen bald übersteigen. Nachdem bisher die wenigen klinischen Testungen von Substanzen in dieser Indikation recht kläglich gescheitert waren, konnte die Firma Intercept ihre Studie nach dem Einschluss der Hälfte der Patienten bereits aufgrund fulminanter Wirksamkeit abbrechen – FXR war über Nacht damit das Target für die Pharmaindustrie für einen zukünftig sehr verlockenden Markt geworden.

Und wir nutzten diesen unerwarteten Rückenwind von Intercept aus. Nach kompetitiven Verhandlungen mit Interessenten schloss die Gesellschaft im Dezember 2014 einen Verkaufs- und Kooperations-Vertrag mit Gilead, dem weltweiten Marktführer im Bereich der Behandlung von Lebererkrankungen, für Zahlungen von bis zu 470 Mio. US Dollar ab.

Anders als bei anderen Geschichten von erfolgreichen Biotech-Unternehmen ist unser Weg damit nicht zu Ende, da wir mit einem Teil der erwirtschafteten finanziellen Mitteln auch zukünftig in neue interessante Projekte investieren werden, um weitere Erfolgsgeschichten „Made in Germany“ voranzutreiben.

## Steckbrief Phenex Pharmaceuticals AG:

Die Phenex Pharmaceuticals AG ist ein privat finanziertes Biotech-Unternehmen mit Büros und Labors in Heidelberg und Sitz in Ludwigshafen a. Rhein. Wir beschäftigen uns mit der Forschung- und Entwicklung von Arzneimittelkandidaten für die Therapie von Leber-, gastrointestinalen und Autoimmunerkrankungen. Die derzeit 20 Mitarbeiter designen und testen neue niedermolekulare Wirkstoffe. Für die konkrete chemische Synthese von Wirkstoffen sowie die pharmakologische Austestung von Substanzen arbeiten wir mit einem weltweiten Netz von Partnerfirmen zusammen.

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

## Referenzen:

Abel U., Schlüter T., Schulz A., Hambruch E., Steeneck C., Hornberger M., Hoffmann T., Perović-Ottstadt S., Kinzel O., Burnet M., Deuschle U., Kremoser C. (2010). Synthesis and pharmacological validation of a novel series of non-steroidal FXR agonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 15;20(16):4911-7.

Kremoser C., Albers M., Burriss T.P., Deuschle U., Koegl M. (2007). Panning for SNuRMs: using cofactor profiling for the rational discovery of selective nuclear receptor modulators. *Drug Discov Today.* 2007 Oct;12(19-20):860-9.

## Kontakt:



**Thomas Hoffmann**

Phenex Pharmaceuticals AG  
Heidelberg

thomas.hoffmann@phenex-pharma.com

[www.phenex-pharma.com](http://www.phenex-pharma.com)

# CyanoGrowth – die architektur des phototrophen wachstums

## Von der Systembiologie zur biotechnologischen Anwendung

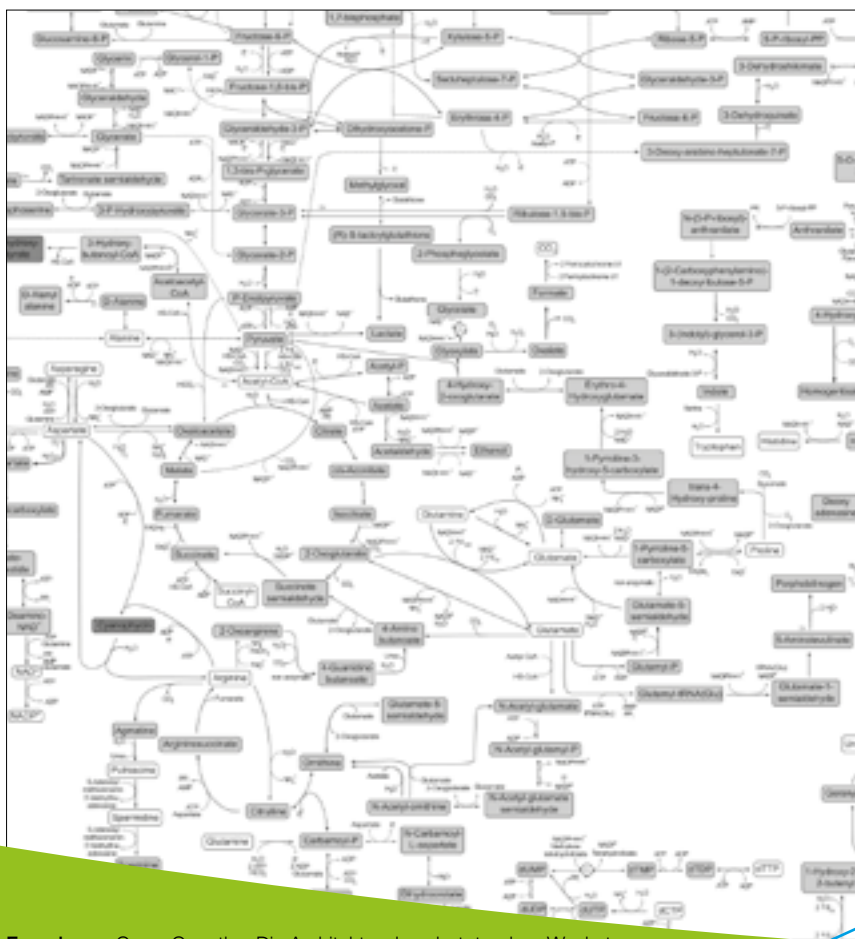
von Ralf Steuer

Cyanobakterien sind bemerkenswerte Organismen. Als evolutionäre Erfinder der Sauerstoff erzeugenden Photosynthese und als Vorläufer der heutigen Chloroplasten haben sie die Geochemie der Erde wie kein anderer Organismus beeinflusst. Neben ihrer glorreichen Vergangenheit sind Cyanobakterien aber auch ein Versprechen an die Zukunft. Um die Herausforderungen des 21. Jahrhunderts zu bewältigen, von Nahrungssicherheit bis hin zu nachhaltigen Rohstoffen, kann das Potential phototropher Mikroorganismen eine entscheidende Rolle spielen. Das Projekt *CyanoGrowth*, gefördert im Rahmen der Initiative e:Bio –

Innovationswettbewerb Systembiologie, hat das Ziel, die Mechanismen des phototrophen Wachstums besser zu verstehen und damit die „Systembiologie des phototrophen Wachstums“ als Schlüsseltechnologie für eine nachhaltige Bioökonomie zu etablieren.

Wir leben auf einem grünen Planeten! Wohl kein anderer biologischer Prozess hat eine so fundamentale Bedeutung für unsere Biosphäre wie die Sauerstoff erzeugende Photosynthese. Pflanzen und Cyanobakterien sind die Lieferanten fast aller organischen Kohlenstoffverbindungen, aus denen Leben besteht. Das Nebenprodukt der oxygenen Photosynthese, der molekulare

Abbildung 1: Visualisierung einer groß-skaligen Stoffwechselrekonstruktion des Cyanobakteriums *Synechocystis* sp. PCC 6803.



Metabolische Rekonstruktionen gleichen einem komplexen Streckenplan des zellulären Stoffwechsels und erlauben, das biochemische Repertoire einer Zelle systematisch zu untersuchen. Die Rekonstruktion des Cyanobakteriums *Synechocystis* sp. PCC 6803 umfasst etwa 700 metabolische Reaktionen und beschreibt die biochemischen Reaktionswege von der Kohlenstoffassimilation bis hin zur Synthese der für Wachstum benötigten Zellkomponenten (Grafik: aus Knoop *et al.*, 2013).





Kultivierung von Cyanobakterien unter kontrollierten Bedingungen (Foto: Cyano Biotech GmbH Berlin).

Sauerstoff, dient als Elektronenakzeptor der aeroben Atmung und ist damit die Basis fast allen multizellulären Lebens auf unserem Planeten. Ohne die Evolution der oxygenen Photosynthese gäbe es kaum freien Sauerstoff in der Atmosphäre, keine schützende Ozonschicht und somit wohl auch kein komplexes Leben, wie wir es heute kennen. Die Evolution der oxygenen Photosynthese vor etwas mehr als drei Milliarden Jahren in den Vorläufern der heutigen Cyanobakterien hat den Planeten für immer verändert.

Bis heute spielen Cyanobakterien eine bedeutende Rolle in den globalen Stoffkreisläufen. Cyanobakterien leben in nahezu jeder Umgebung, in Flüssen und Seen, in den nährstoffarmen Regionen der Ozeane, im Fell von Tieren und oft auch unter anspruchsvollen oder extremen Umweltbedingungen, wie etwa in Salzwiesen und in Brackwasser, in Wüsten und der Antarktis. Diese Vielfaltigkeit der cyanobakteriellen Lebensformen in Kombination mit der Fähigkeit, auch unter schwierigen Bedingungen hohe phototrophe Wachstumsraten zu erreichen, machen Cyanobakterien für biotechnologische Anwendungen interessant. Insbesondere für die Produktion von erneuerbaren Rohstoffen und Biokraftstoffen bis hin zur Herstellung von Proteinen, Naturstoffen, Tierfutter und Nahrungsmitteln sind Cyanobakterien wertvoll. Für ihre Kultivierung werden weder traditionelle Agrarflächen noch Süßwasser benötigt.

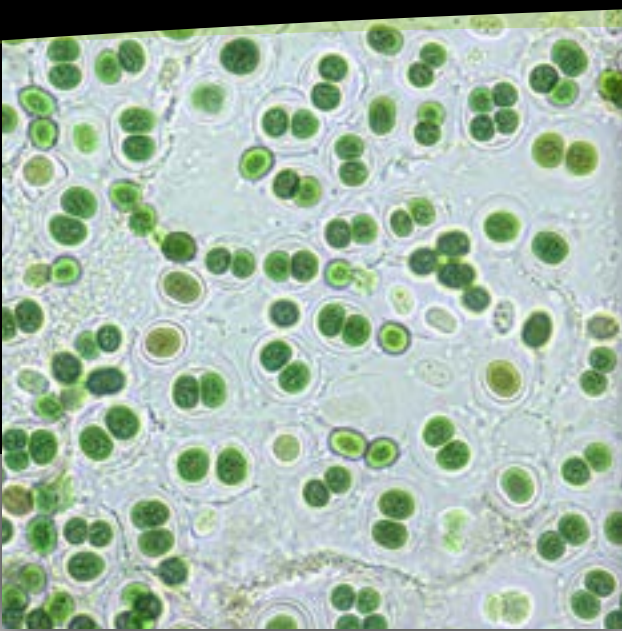
### Die Rekonstruktion des cyanobakteriellen Stoffwechsels

Unser Forschungsziel ist die Beschreibung des phototrophen Wachstums von Cyanobakterien mit Hilfe mathematischer Modelle, um damit an der Nutzbarmachung von Cyanobakterien als Ressource beizutragen. Unser Ausgangspunkt ist eine computergestützte Beschreibung des cyanobakteriellen Stoffwechsels. Der zelluläre Stoffwechsel ist ein zentraler Integrationspunkt des Wachstums und setzt die genetische Information der DNA in biochemische Reaktionen um. Viele Metabolite, insbesondere die

Kofaktoren ATP und NADPH, sind zudem globale Regulatoren und repräsentieren den intrazellulären Zustand des Organismus.

Zur computergestützten Analyse des Stoffwechsels hat sich in den letzten Jahren die Methode der Flussbilanzanalyse (FBA) etabliert. Die Flussbilanzanalyse macht sich das Prinzip der Massenerhaltung in biochemischen Reaktionen zunutze und erlaubt die Vorhersage zellulärer Reaktionsflüsse anhand evolutionärer Optimalitätsprinzipien. Ein Vorteil der Flussbilanzanalyse ist, dass sie nur wenige kinetische Parameter benötigt und damit geeignet ist, auch große Stoffwechselnetzwerke quantitativ zu beschreiben. Voraussetzung für ihre Anwendung ist eine Rekonstruktion des zellulären Stoffwechsels: die Erstellung eines umfassenden Kompendiums aller biochemischen Reaktionen, die innerhalb einer Zelle (oder eines zellulären Kompartiments) ablaufen können (Abb. 1). Steht ein solches Kompendium zur Verfügung, können wichtige Fragen in Bezug auf mögliche Reaktionswege und deren Eigenschaften untersucht werden. Insbesondere erlaubt eine metabolische Rekonstruktion, das biochemische Repertoire einer Zelle systematisch zu analysieren und fehlende oder fehlerhafte Reaktionswege zu identifizieren.

Metabolische Rekonstruktionen basieren auf dem annotierten Genom eines Organismus und gleichen einem komplexen Streckenplan des zellulären Stoffwechsels. Eine metabolische Rekonstruktion entsteht in einem iterativen Verfahren und erfordert Literaturrecherchen, Sequenzvergleiche, Einbeziehung von Hochdurchsatzdaten sowie zielgerichtete biochemische Tests – und damit notwendigerweise eine enge Interaktion zwischen verschiedenen Disziplinen der Biologie. Ein wichtiger Prüfstein sind dabei Wachstumsexperimente in Photobioreaktoren. Unter kontrollierten Bedingungen können gemessene Parameter des cyanobakteriellen Wachstums, vor allem  $\text{CO}_2$ -Aufnahme, pH-Wert des Mediums sowie  $\text{O}_2$ -Abgabe mit den Vorhersagen des Modells verglichen werden.



Der cyanobakterielle Stoffwechsel ist sehr divers und an verschiedenste Ökosysteme und Umweltbedingungen adaptiert. Links: *Gloeotheca*, ein einzelliges Cyanobakterium. Rechts: Filamente des Cyanobakteriums *Nostoc* sp. In den Filamenten bilden sich Heterocysten, spezialisierte Zellen zur Fixierung von atmosphärischen Stickstoff (Foto: Cyano Biotech GmbH Berlin).

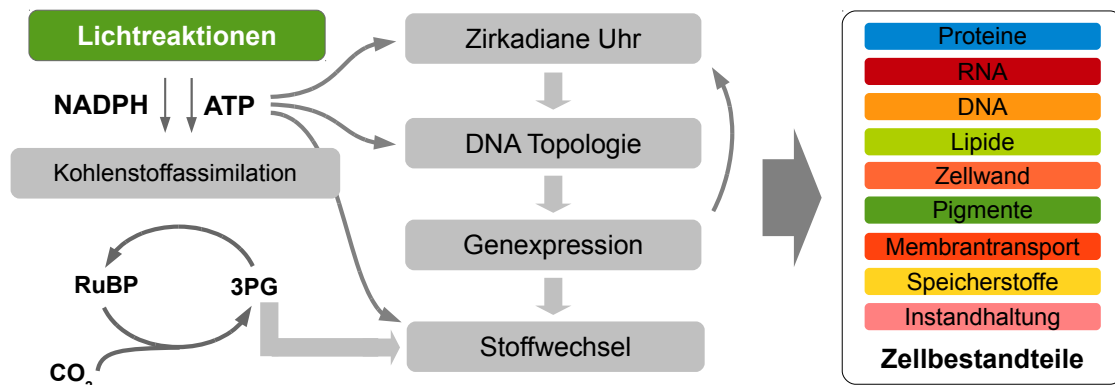
### Die Systembiologie des phototrophen Wachstums: Von Licht zu Biomasse

Phototrophes Wachstum ist ein organismischer Prozess. Eine spezielle Herausforderung der Systembiologie ist es daher, die verschiedenen zellulären Ebenen und Zeitskalen des phototrophen Wachstums zu verknüpfen. Nicht ein einzelner Prozess ist entscheidend, sondern das Zusammenspiel verschiedener Prozesse (Abb. 2). Dabei sind viele dieser Bausteine des Wachstums sehr gut untersucht. Oft stehen hinter den einzelnen Prozessen eigene Wissenschaftscommunities, die wichtige Arbeit leisten, die Details der entsprechenden zellulären Abläufe aufzuklären. Der Anspruch der Systembiologie ist nun, dieses Wissen zusammenzuführen und so zu prädiktiven Modellen des cyanobakteriellen Wachstums zu gelangen.

Trotz des oft guten Verständnisses individueller zellulärer Vorgänge ist die mathematische Modellierung ihrer Interaktionen keine einfache Aufgabe. Die unterschiedlichen Teilprozesse und Zeitskalen erfordern oft sehr unterschiedliche mathematische und methodische Ansätze, die sich nicht immer problemlos zusammenführen lassen. Phototrophes Wachstum beginnt mit der Lichtabsorption und der photosynthetischen Elektronentransportkette – einem komplexen biophysikalischen Vorgang, der zwar sehr gut untersucht aber keineswegs vollständig verstanden ist. Seit der Aufklärung der Lichtreaktionen durch den Biochemiker Robin Hill und andere sind viele Details der Elektronentransportkette bekannt. Eine Vielzahl mathematischer Modelle des photosynthetischen Elektronentransfers sind verfügbar, oft mit Schwerpunkt auf dem Photosystem II. Diese Modelle basieren typischerweise nicht auf Differentialgleichungen, sondern nutzen andere Methoden, um die sehr schnellen Zeitskalen und Übergänge zwischen einer großen Zahl von Zuständen zu beschreiben.

Die durch die Elektronentransportkette bereitgestellte chemische Energie und das regenerierte NADPH werden anschließend zur Assimilation von Kohlendioxid verwendet. Auch die biochemischen Schritte der Kohlenstoffassimilation, einschließlich des vorgeschalteten  $\text{CO}_2$ -Konzentrationsmechanismus, sind gut untersucht, jedoch bisher nur unzureichend quantitativ verstanden. Die relevanten Zeitskalen sind dabei deutlich langsamer als die in der Elektronentransportkette, und die entsprechenden Modelle basieren oft auf gewöhnlichen Differentialgleichungen.

Der durch das zentrale Enzym des Calvin-Benson-Zyklus, der Ribulose-1,5-bisphosphat-carboxylase/-oxygenase (RuBisCO), assimilierte Kohlenstoff dient dem Aufbau von Speicherstoffen und der Synthese von neuen Zellbausteinen. Beschrieben wird dieser Vorgang durch Flussbilanzanalyse in großskaligen stöchiometrischen Netzwerken. Weitere Ebenen der zellulären Regulation sind die biochemische Uhr der Cyanobakterien, deren genaue Interaktion mit dem Stoffwechsel noch weitestgehend unverstanden ist, sowie die globale Transkriptionskontrolle, einschließlich Veränderungen der DNA-Topologie im Tagesverlauf. Ausgehend von diesen Einzelprozessen wollen wir verstehen, wie phototrophes Wachstum „funktioniert“: Wie wird es reguliert? Wie funktioniert die Koordination des Stoffwechsels, um zum richtigen Zeitpunkt die richtigen Makromoleküle zu synthetisieren? Welchen Einfluss haben Umweltbedingungen und unterschiedliche Tageslängen? Welche Faktoren limitieren phototrophes Wachstum? Welche Wachstumsraten können phototrophe Cyanobakterien unter optimalen Bedingungen maximal erreichen? Das Projekt *CyanoGrowth* ist dabei kein Spezialist in einem engen Gebiet der cyanobakteriellen Molekularbiologie, sondern gleicht einem „Tausendsassa“ mit dem Ziel, die relevanten Prozesse zusammenzuführen und ihr Zusammenspiel zu verstehen.



**Abbildung 2: Phototropes Wachstum ist ein organismischer Prozess.** Unser Forschungsziel ist es, das phototrophe Wachstum als Zusammenspiel zellulärer Prozesse zu verstehen und mit Hilfe mathematischer Modelle zu beschreiben. Phototropes Wachstum umfasst die schnellen Zeitskalen der Lichtreaktionen, die Kohlenstoffassimilation mit einem vorgeschalteten CO<sub>2</sub>-Konzentrationsmechanismus, die zirkadiane Uhr, bis hin zur Synthese neuer Zellbestandteile (Grafik: Ralf Steuer).

## Neue Herausforderungen in der grünen Systembiologie

Neben dem Ziel, zelluläre Prozesse zusammenzuführen, steht die Systembiologie des phototropen Wachstums vor weiteren Herausforderungen, um Cyanobakterien erfolgreich als grüne Ressource zu etablieren. Ein wichtiger Aspekt ist dabei die Diversität des cyanobakteriellen Stoffwechsels. Bisher beschränken sich Experimente und mathematische Modelle auf eine kleine Anzahl von Laborstämmen. Neu sequenzierte Genome bieten jedoch die Chance, ausgehend von Referenzorganismen wie *Synechocystis* sp. PCC 6803 oder *Synechococcus elongatus* PCC 7942, auch das phototrophe Wachstum anderer Stämme besser zu verstehen, insbesondere deren Adaptationen an verschiedenste Ökosysteme und Umweltbedingungen.

Damit eng verbunden ist eine Entwicklung der Systembiologie hin zu einer Ökosystembiologie. Cyanobakterien leben, wie alle Organismen, in komplexen Umgebungen, mit denen sie interagieren und die sie beeinflussen. Die Liste der oben genannten zellulären Prozesse endet demnach nicht an der Zellwand, sondern muss erweitert werden auf die Beschreibung von Interaktionen zwischen Organismen bis hin zu Modellen komplexer Ökosysteme. Cyanobakterien sind dabei besonders geeignet, einfache Formen der Multizellularität und Kooperation zu untersuchen: Viele Cyanobakterien bilden spezialisierte Zellen (Zelldifferenzierung), Biofilme sowie mikrobielle Gemeinschaften (mikrobielle Matten) mit komplexer Arbeitsteilung. Ein quantitatives Verständnis der Interaktionen in solchen mikrobiellen Gemeinschaften ist erst im Entstehen – mit neuen Herausforderungen für die mathematische Modellierung.

Noch ist der Einfluss computergestützter Modellierung in der grünen Biotechnologie gering. Unser Ziel ist es daher, zusammen mit internationalen Partnern zu einem systemischen Verständnis der Cyanobakterien beizutragen und mit Hilfe von prädiktiven Modellen eine Brücke zwischen erkenntnisorientierter Forschung und Anwendungen in der Bioökonomie zu bauen. Die Modelle des cyanobakteriellen Wachstums haben direkte Anwendung in der grünen Biotechnologie, unter anderem, um den potenziellen Ertrag einer Kultivierung abzuschätzen, Wachstumsbedingungen zu optimieren sowie geeignete genetische Interventionsstrategien hin zu einer gesteigerten Synthese gewünschter Produkte zu identifizieren.

### Steckbrief Forschungsprojekt:

Das Projekt *CyanoGrowth* wird durch das BMBF im Rahmen der Initiative e:Bio – Innovationswettbewerb Systembiologie gefördert (FKZ 0316192) und ist Teil der Nachwuchsgruppe Metabolic Network Analysis. Die Arbeitsgruppe ist am Fachinstitut für Theoretische Biologie (ITB) der Humboldt-Universität zu Berlin angesiedelt, einer innovativen Struktur innerhalb der Humboldt-Universität zu Berlin und der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit derzeit 6 Professuren und 4 Nachwuchsgruppen.

Schwerpunkt der geförderten Arbeitsgruppe ist das phototrophe Wachstum von Cyanobakterien mathematisch zu beschreiben. Forschungsschwerpunkte sind die Integration zellulärer Modelle, dynamische Flussbilanzanalyse, Probleme der Ressourcen-Allokation in dynamischen Stoffwechselnetzwerken und numerische Methoden der grünen Biotechnologie.



Modelle des cyanobakteriellen Wachstums haben eine direkte Anwendung in der grünen Biotechnologie. Die Gewinnung von Biokraftstoffen mit Hilfe von Cyanobakterien wird unter anderem in dem Forschungsprojekt CYANOSYS II untersucht (FKZ 0316183, gefördert im Rahmen der Initiative e:Bio – Innovationswettbewerb Systembiologie). Hier die erste Pilotanlage unseres Kooperationspartners Algenol zur Herstellung von Ethanol (Foto: Algenol Biofuels).

### Referenzen:

- Beck C, Knoop H, Axmann IM, Steuer R. (2012) The diversity of cyanobacterial metabolism: genome analysis of multiple phototrophic microorganisms. *BMC Genomics*. 13:56. doi: 10.1186/1471-2164-13-56.
- Erdrich P, Knoop H, Steuer R, Klamt S. (2014) Cyanobacterial biofuels: new insights and strain design strategies revealed by computational modeling. *Microb Cell Fact*. 13(1):128
- Knoop H, Gründel M, Zilliges Y, Lehmann R, Hoffmann S, Lockau W, Steuer R. (2013) Flux balance analysis of cyanobacterial metabolism: the metabolic network of *Synechocystis* sp. PCC 6803. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(6):e1003081. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003081.
- Müller S, Regensburger G, Steuer R. (2014) Enzyme allocation problems in kinetic metabolic networks: optimal solutions are elementary flux modes. *J Theor Biol*. 2014 347:182-90. doi: 10.1016/j.jtbi.2013.11.015.
- Steuer R, Knoop H, Machné R. (2012) Modelling cyanobacteria: from metabolism to integrative models of phototrophic growth. *J Exp Bot*. 63(6):2259-74. doi: 10.1093/jxb/ers018.

### Kontakt:



#### **Dr. Ralf Steuer**

Leiter der Arbeitsgruppe  
„Metabolic Network Analysis“  
FachInstitut für Theoretische Biologie  
Humboldt-Universität zu Berlin  
ralf.steuer@hu-berlin.de

<http://itb.biologie.hu-berlin.de/>



## CASyM Summer School

### Advanced Summer School in System Medicine: Implementation of Systems Medicine across Europe

**22 - 26 June, 2015 - Djurönäset Hotel, Djurhamn, Sweden**

The Coordinating Action Systems Medicine <https://www.casym.eu/> (CASyM) is a joint initiative of the European Commission, several European funding bodies, companies, researchers and clinicians aiming to develop a strategic roadmap for implementing Systems Medicine across Europe. To this end we are organizing the first European Summer School in Systems Medicine. Our primary objective is to identify and provide best in class inspirational scientific and clinical demonstrational examples of research, tools, and implementations of Systems Medicine targeting an audience of a balanced mix of postdocs, clinicians, and graduate students poised to become future leaders in Systems Medicine. Secondly, our aim is also to initiate an annual meeting place targeting faculty within Systems Medicine and related areas.

In this Summer School we will offer training and education activities to the next generation of clinicians, students and researchers on the path towards achieving an integrative understanding of pathophysiology and enable for the first time real practicing of 4P (Predictive, Personalized, Preventive and Participatory) medicine. Focus will be on successful examples of research and practice of systems medicine with lectures and hands-on exercises by distinguished faculty. Tutorials will be provided to fill in either medical or computational gaps.

We will offer two Youth Travel Fund Grants (1 for **non-FEBS Countries** - Asia, USA/Canada, Africa, South America and 1 for **FEBS Countries**). These grants cover the registration fee, accommodation and meals and support the travel. The First European Summer School will occur in June 22-26, 2015, in the scenic archipelago of Stockholm, at Djurönäset (<http://www.djuronaset.com/>).

**You can find information regarding the Summer School and how to apply here:**

<http://febscasymsummerschool.com/>

<https://services.ptj.de/forms/summer-school>

On behalf of the CASyM community, I wish you very much welcome.

Sincerely,  
Jesper Tegnér  
Strategic Professor of Computational Medicine  
Department of Medicine, Karolinska Institutet

Contact:  
Raffaella Giugliano  
Scientific Project Coordinator  
Unit of Computational Medicine,  
[raffaella.giugliano@ki.se](mailto:raffaella.giugliano@ki.se)

# dem code der zellen auf der spur

## Interview mit Alexander Hoffmann

Der Systembiologe Alexander Hoffmann erforscht an der Universität in Los Angeles (UCLA) wie Immunantworten reguliert werden. Sein Team entwickelt Multiskalenmodelle, welche den dynamischen Prozess der Pathogenerkennung und konzertierten Immunantwort skalenübergreifend vom Gewebe bis hin zu miteinander wechselwirkenden Proteinen in der Einzelzelle beschreiben, und ist damit einem Zellcode auf der Spur.

Nach seinem Physik-Grundstudium wechselte Hoffmann in die Biologie, die ihn mit ihren detaillierten Erkenntnissen über molekulare Vorgänge in Organismen faszinierte. Damals ahnte er noch nicht, dass seine Physikkenntnisse zu einem wichtigen Werkzeug für ihn werden würden. Die Systembiologie nimmt für ihn den Stellenwert der neuen modernen Biologie ein.

**Systembiologie.de:** Herr Hoffmann, wie ist aus Ihnen ein Systembiologe geworden?

**Prof. Dr. Alexander Hoffmann:** Während meiner Postdoktoranden-Zeit am Caltech (California Institute of Technology) arbeitete ich an der biochemischen Charakterisierung eines Transkriptionsfaktors und wollte auch dessen physiologische Funktion verstehen. Wie jeder nahm ich an, dass es mir mithilfe einer Knockout-Maus gelingen müsste, den Phänotyp auf Basis des biochemischen Wissens zu verstehen: Wo der Transkriptionsfaktor bindet, welche Gene er reguliert etc... Doch schnell zeigte sich eine große Diskrepanz zwischen biochemischem Wissen und der tatsächlichen Biologie. Die Phänotypen entsprachen in keinsten Weise den Erwartungen, was rückblickend natürlich der Norm entspricht. Heute weiß man, dass die Beziehung zwischen Phänotyp und Genotyp sehr komplex ist und es sich um ein dynamisches System handelt. Damals stellte ich fest, dass um ein solches dynamisches System zu verstehen, die Skalen, die mir aus der Physik bekannt waren, relevant wurden. Ich hatte

die Zeit mit meinem Physikstudium nicht vergeudet, im Gegenteil, mein Wissen erwies sich auf einmal als nützlich. Dies ließ meinen Enthusiasmus neu aufleben. Die Bezeichnung Systembiologie benutzen wir jedoch noch nicht, denn zu dieser Zeit wurde die Systembiologie in den USA zumeist mit genomweiten Studien verknüpft und noch nicht so sehr mit emergenten Eigenschaften von biologischen Systemen.

*Sie sind sehr bemüht, die Systembiologie zu stärken und voranzutreiben, was haben Sie bereits erreicht und was muss noch getan werden?*

Ich habe versucht, zu zeigen, dass die Systembiologie, die biologische Systeme mit mathematischen Modellen zu verstehen versucht, wichtige physiologisch und klinisch relevante Erkenntnisse liefert. Mathematische Modelle sind seit langem etabliert, um biologische Fragestellungen zu untersuchen, und die meisten dieser Modelle sind sehr einfach und abstrakt, aber dennoch sehr aufschlussreich. In der Regel blieb diese Disziplin jedoch den Physikern vorbehalten und war zumindest in den USA lange Zeit stark im Hintergrund. Mein Ziel der letzten Jahre war es, zum einen den Biologen zu zeigen, dass mathematische Modelle nützlich sind und zum anderen die Systembiologie mit Hochdurchsatz-Technologien zu vernetzen. Quantitative Messungen und die Methoden der Bioinformatik bilden die Grundlage für die Erstellung guter mathematischer Modelle. Die gewonnenen Daten werden dann zur Parametrisierung der Modelle genutzt. Ich setze mich dafür ein, alle Aspekte der Systembiologie zu vernetzen, von der Genomik bis hin zur Physik.

*Was verraten Ihre mathematischen Modelle über das Immunsystem?*

Wir haben herausgefunden, dass die Immunantwort und die damit verbundenen regulatorischen Prozesse sehr dynamisch sind und dass die Dynamik der Signalverarbeitung und Transkription eine Art Code darstellt, der das Verhalten der Zelle bestimmt. Ähnlich wie bei einem Morsecode können viele Nachrichten übertragen werden. Dies funktioniert über eine Folge verschiedener Events oder Aktivitäten, sprich Dynamik. Die Zelle verwendet eine ähnliche Strategie, um viele verschiedene



Alexander Hoffmann in seinem Büro im neugegründeten „Institute for Quantitative and Computational Biosciences“ der Universität Kalifornien in Los Angeles (Foto: Reed Hutchinson).

Signale zu den unterschiedlichen Kompartimenten der Zelle zu transmittieren. Es existiert also eine Art zelluläre Sprache, bei der es sich nicht um einen genetischen Code handelt, sondern um einen Kommunikationscode. Wir versuchen zu verstehen wie diese Sprache funktioniert, welches die Wörter sind und was sie bedeuten. Das hält uns aktuell auf Trab.

*Was ist dabei besonders herausfordernd?*

In den letzten Jahren haben wir gelernt, dass Zellen zwar diese sehr genaue Kontrolle nutzen, aber dass sie sich andererseits, selbst wenn sie genetisch identisch sind, unterschiedlich verhalten und die Reaktion einer Zelle gegenüber einem Krankheitserreger scheinbar wenig verlässlich ist. Hier gibt es noch viele offene Fragen. Denn selbstverständlich funktionieren Zellen in unserem Körper nicht nach eigenem Vermessen, sondern koordiniert. Um diese Heterogenität der Zellantworten zu verstehen, brauchen wir Modelle, welche die biochemischen Reaktionen in jeder Zelle beschreiben. Wir wollen aber nicht nur die Einzelzelle, sondern alle zusammen arbeitenden Zellen verstehen. Eine geradlinige Herangehensweise wäre ein mathematisches Modell für jede einzelne Zelle, wobei diese z. B. tausend Modelle parallel zur selben Zeit laufen müssten. Dabei handelt es sich um eine agentenbasierte Modellierung, bei der jede einzelne Zelle als ein Agent, sprich eine Einheit, behandelt wird. Dies ist aber computertechnisch viel zu aufwendig. Wir brauchen andere Modelle, die uns eine skalenübergreifende Simulation ermöglichen, vom Gewebe mit Millionen von Zellen bis herunter zu den molekularen Details der Proteinwechselwirkungen ohne einen Supercomputer zu benötigen und tagelang auf das Ergebnis warten zu müssen.

*Wie lösen Sie das Problem?*

Wir müssen einen eleganten Weg finden, das Modell auf größeren Skalen zu abstrahieren ohne dabei die relevanten molekularen Details zu verlieren. Nur so können wir unser Ziel erreichen, klinische Studien zu simulieren. Wir wollen Medikamente am Computer testen, bevor sie erstmalig am Menschen getestet werden. Selbstverständlich benötigen wir dazu ein gewisses Level an Details in den Modellen, d. h. genaue Kenntnisse über die molekularen Wechselwirkungen des Medikaments und dessen Metabolisierung und das für alle Zellen des Körpers und für eine möglichst große Zahl an Patienten. Sicherlich eine gewaltige Herausforderung, aber eine, der wir uns stellen wollen und müssen.

*Wie weit sind Sie?*

Gerade arbeiten wir an einem Modell, das es erlaubt, die B-Zell- und Antikörperantworten als Funktion des molekularen Netzwerkes in jeder B-Zelle vorauszusagen. Bei Exposition gegenüber Krankheitserregern fangen B-Zellen an, sich sehr schnell zu teilen bis sie an einem gewissen Punkt entscheiden, zu differenzieren, Antikörper auszuschütten und dann abzustorben. Diese Entscheidungen werden auf molekularer Ebene getroffen. Wir haben Modelle entwickelt, die diese molekularen Events beschreiben, und wenn wir diese Modelle zusammenführen, sind wir in der Lage vorauszusagen, wie sich die B-Zell-Population entwickelt. Das Ergebnis ist ein Modell für die Populationsdynamik als Funktion der molekularen Netzwerke in einzelnen Zellen. Das ist ein Beispiel für diese Art der Multiskalenmodellierung.

*Mit diesem Modell können Sie Immunantworten vorhersagen?*

Genau, diese Arbeit zeigt, dass die scheinbar zufälligen Entscheidungen von Zellen eine sehr vorhersehbare Gesamtantwort ergeben. Wenn man sich die B-Zellpopulation beispielsweise als lymphoides Organ vorstellt, ergibt sich auf Organebene eine vorhersehbare Immunantwort. Wir haben den Ursprung der Zellheterogenität identifiziert und sind unserem Ziel, Immunantworten voraussagen zu können, einen entscheidenden Schritt näher.

*Sowie Ihrem Ziel, klinische Studien am Computer durchzuführen?*

Im Moment können wir die Dynamik einer Zellpopulation nur in der Petrischale simulieren. In Zukunft soll uns dies auch für Zellen im Körper gelingen. Wir wollen Modelle haben, die es erlauben, aufgrund der Genetik eines Patienten vorherzusagen, wie eine Virusinfektion verlaufen wird und ob der Patient in der Lage ist, eine Erkrankung wie z. B. Ebola zu überleben. Auf Basis solcher Modelle könnten dann maßgeschneiderte Impfstoffe hergestellt werden, die wirksamer und sicherer sind. Wir erhoffen uns auch bessere Therapien für Patienten mit Autoimmunerkrankungen und eine bessere Diagnostik, die eine frühzeitige Erkennung und möglichst sogar eine Vorbeugung der Krankheit ermöglicht.

*Ihre größte Herausforderung ist also ein Multiskalenmodell für den Patienten?*

Das ist eine von vielen Herausforderungen, die mich begeistern. Ich bin erst kürzlich von San Diego weggezogen, wo ich die letzten zehn Jahre gelebt habe. Ein Grund an die UCLA zu wechseln war die phänomenale Vernetzung zwischen dem Krankenhaus, der medizinischen Fakultät und den Grundlagenwissenschaften. Die Institute arbeiten hier sehr eng zusammen. Ich hoffe also, dass ich mich mit meinen Forschungsinteressen gut einbringen

kann und wir den nächsten Schritt schaffen: die klinische Anwendung unseres Wissens um die Grundlagen der Genkontrolle und Regulation des Immunsystems. Das bedeutet eine Menge großer mathematischer Modelle über viele miteinander wechselwirkende Zellen auf dem Weg zur größten Skala, dem Patienten.

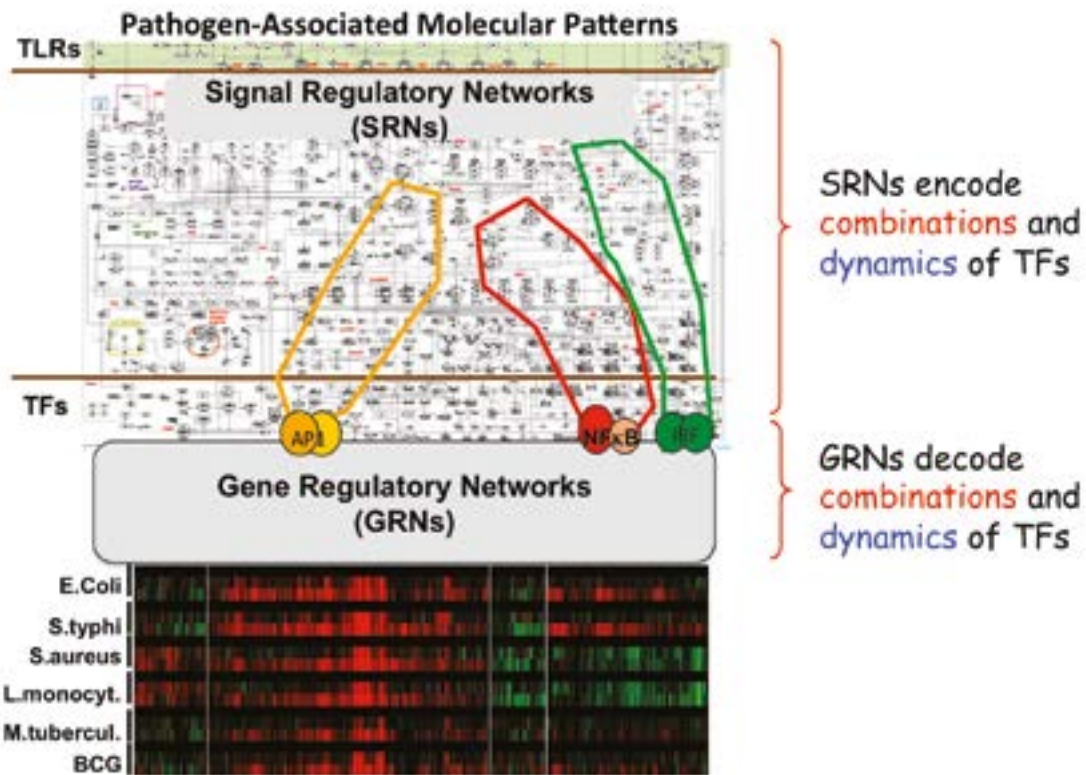
*Und an der UCLA finden Sie die optimalen Bedingungen für Ihr Vorhaben?*

Ja, ich habe hier alle wichtigen Zutaten. Ein fantastisches Krankenhaus und eine ebenso fantastische medizinische Fakultät mit starken Grundlagenwissenschaften. Direkt nebenan befinden sich die Physik und die Ingenieurwissenschaften mit einer sehr guten Bioengineering-Abteilung und einer fantastischen Abteilung für Computerwissenschaften. Die Kollaborationen sind bereits da, aber es fehlt noch eine zentrale Plattform, um sie weiter zu fördern, ein gemeinsames Institut. Die Leitung der UCLA hat dies erkannt und beschlossen, eine neue Initiative sowie ein neues Institut zu gründen. Ich hatte das Glück, diesen Job zu bekommen und habe jetzt die Aufgabe, dieses Institut ins Leben zu berufen, das wir „Institute for Quantitative and Computational Biosciences“ nennen.

*Welcher Typ Forscher interessiert sich Ihrer Meinung nach für Systembiologie?*

Jeder! Ich glaube es wird zunehmend erkannt, dass es die moderne Biologie ist. Sicherlich gibt es mehrere Varianten, aber mehrheitlich ist man sich einig, dass die primäre Aufgabe, Moleküle zu identifizieren, abgeschlossen ist. Wir haben das menschliche Genom, wir können alle RNAs bestimmen und fast alle Proteine in Zellen sehr schnell identifizieren. Die Frage ist jetzt, wie sie zusammenarbeiten. Ich denke es herrscht Einvernehmen darüber, dass dies die anstehende große Herausforderung in der Biologie ist. In diesem Sinne sehe ich Systembiologie nicht als eine Unterdisziplin der Biologie, sondern sie ist Biologie, welche die Werkzeuge und Ansätze liefert, um aktuelle Fragestellungen anzugehen.





Schematische Darstellung des molekularen Netzwerks, welches das angeborene Immunsystem und die entzündliche Immunantwort einer Zelle gegenüber Pathogenen steuert. In der Literatur sind bereits viele molekulare Wechselwirkungen dokumentiert worden, aber wie diese zusammenarbeiten, um die Information eines bestimmten Erregers in intrazelluläre Signale zu verschlüsseln und dann wiederum zu dekodieren, wie diese Signale das komplexe Programm der Genexpression kontrollieren, bleibt unbekannt. Das Forschungslabor von Alexander Hoffmann beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit den farblich markierten drei prominenten Transkriptionsfaktoren AP1, NF B und IRF (Grafik: A. Hoffmann).

Wo findet man Ihrer Ansicht nach die besseren Forschungsbedingungen vor, in Deutschland oder in den USA?

Ich halte die Bedingungen in Deutschland bzw. in Europa für sehr gut. Dennoch würde ich sagen, dass die befristeten Verträge, die jungen Postdocs in Europa angeboten werden, weniger attraktiv sind als vergleichbare Verträge in den USA, die bei erfolgreicher Arbeit viel höhere Chancen auf eine längerfristige Beschäftigung bieten. Sicherlich gibt es exzellente Programme, um Nachwuchswissenschaftler nach Deutschland zu holen, aber die Befristung ist ein Problem. Für Senior-Wissenschaftler jedoch sind die Forschungsbedingungen vergleichbar gut, in Deutschland und in den USA. Der Wettbewerb in den USA ist enorm, aber genauso in Deutschland, und das bedeutet letztendlich, dass es sich um einen attraktiven Job handelt.

Herr Hoffmann, Sie sind Deutscher und schon seit Ihrer Promotion in den USA. Haben Sie jemals darüber nachgedacht, nach Deutschland zurückzukehren?

Ja, in der Tat! In verschiedenen Ländern oder an unterschiedlichen Orten zu leben ist aufregend, aber auch Herausforderung und Balanceakt zugleich. Vor zwei Jahren verbrachte ich mit

meiner Familie ein Sabbat(drittel)jahr in Berlin. Eine großartige Erfahrung! Aber nach dem Sabbatjahr entschieden wir, dass wir aus persönlichen Gründen zumindest die nächste Phase unseres Lebens in Kalifornien verbringen wollen, wo wir gesellschaftlich integriert sind. Mal sehen, was dann passiert...

Das Gespräch führte Miriam Colindres.

#### Kontakt:



**Prof. Dr. Alexander Hoffmann**  
Signaling Systems Lab  
Institute for Quantitative and  
Computational Biosciences  
University of California  
Los Angeles  
ahoffmann@ucla.edu

[www.signalingystems.ucla.edu](http://www.signalingystems.ucla.edu)  
<http://www.qcb.ucla.edu>

# die versprechungen der systembiologie erfüllen

## Joint Research Center for Computational Biomedicine (JRC) Aachen – eine neue strategische Partnerschaft zur computergestützten Biomedizin

von Andreas A. Schuppert

Im Jahr 2003 wurden die Kosten für Forschung und Entwicklung eines neuen Medikaments auf 1 Mrd US\$ geschätzt. Zehn Jahre später sind diese Kosten laut derselben Quelle auf 2,6 Mrd US\$ gestiegen<sup>1</sup>. Offensichtlich konnten die Hoffnungen, die in die Systembiologie gesetzt worden waren, diese Tendenz bisher noch nicht umkehren. Nicht nur der erhoffte, aber bisher ausbleibende Erfolg einer Kostenreduktion bei der Medikamentenentwicklung ist problematisch, sondern auch die Tatsache, dass neue Medikamente zur Heilung komplexer Krankheiten oft in einer signifikanten, aber unvorhersagbaren Anzahl von Patienten unwirksam sind. Hat die Systembiologie bisher überhaupt einen Nutzen gebracht, oder sehen wir zumindest Licht am Ende des Tunnels?

Tatsächlich tragen Modellbildung und Simulation schon heute in beträchtlichem Ausmaß zu unserem Verständnis komplexer biologischer Mechanismen und zur der Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte bei:

- **Detaillierte physiologiebasierte pharmakokinetische Modelle für Medikamentenkandidaten ermöglichen auch in bisher nicht getesteten Patientenpopulationen eine Optimierung von Dosierungsstrategien.**
- **Die Simulation von Netzwerken molekularer Mechanismen in Zellen ermöglicht die Vorhersage von Effekten kombinatorischer Therapien, Resistenzentwicklungen sowie eventuell unerwarteter Nebenwirkungen (Gammon, 2012). Mit Hilfe solcher Modelle konnten bereits neue therapeutische Ansätze entwickelt werden (Lee *et al.*, 2012).**

Das ursprüngliche Ziel einer Senkung der F&E-Kosten für neue Medikamente ist damit allerdings noch nicht erreicht. Hierfür

brauchen wir weitere Modelle, die auf Basis präklinischer Daten Toxizität und Wirksamkeit vorhersagen. Sie müssen alle Aspekte einbeziehen, die auf der biologischen Heterogenität der Patienten beruhen – d. h. nicht nur genetische Faktoren, sondern z. B. auch den individuellen Krankheitsverlauf, die Lebensweise, eventuelle Polymedikation und die entsprechenden Wechselwirkungen. Das Erstellen solcher Modelle erfordert ein Screening dieser Heterogenität, was in einem klassischen datenarmen Umfeld bisher unmöglich schien. Jedoch wird in der Biomedizin in naher Zukunft eine wahre Datenflut aus verschiedensten experimentellen Umfeldern zugänglich sein. Um aus diesem „Heuhaufen“ die wirklich relevanten Daten herauszufischen und in anwendungsorientierte Vorhersagemodelle zu integrieren, müssen neue Ansätze in der Modellbildung und der Datenanalyse gefunden werden.

- **Die betrachteten Effekte spielen sich auf den verschiedensten Raum- und Zeitebenen ab. Prozesse auf molekularer Ebene müssen ebenso berücksichtigt werden wie solche auf Zellpopulations- und Patientenebene.**
- **Biologische Systeme können ihre funktionellen Strukturen an medikamenteninduzierte Belastungen anpassen. Diese sogenannte „biologische Plastizität“ spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Resistenzen. Sie kann aber im Umkehrschluss für die Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte eingesetzt werden, die Resistenzen entgegenwirken.**

Wie man unschwer sieht, gleicht die Modellierung von Therapien für komplexe Krankheiten einem Puzzlespiel, dessen einzelne Teile bekannt sind, das Gesamtbild aber kaum oder gar nicht. Zusätzlich kann sich das Bild aufgrund der biologischen Plastizität unter der Therapie verändern. Glücklicherweise ist es jedoch aus mathematischer Sicht nicht nötig, das gesamte Bild zusammzusetzen, um zu Vorhersagemodellen für bestimmte Krankheiten und Therapien zu gelangen. Es genügt, die relevanten Teile zu identifizieren und zusammzusetzen. Dies wird durch sogenannte „Hybrid-Modelle“ erreicht: Daten-



Abbildung 1: Eröffnungsfeier des „Joint Research Center for Computational Biomedicine“ der RWTH Aachen am 9. Oktober 2013 v. l. n. r.: Prof. A. Schuppert, Leiter des JRC; Dr. D. Van Meirvenne, CEO Bayer Technology Services GmbH; Prof. W. Plischke, Vorstandsmitglied Bayer AG; Prof. S. Uhlig, Dekan der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen; Prof. E. Schmachtenberg, Rektor der RWTH Aachen (Foto: Bayer AG).

basierte Modelle werden in das mechanistische Verständnis des biomedizinischen Prozesses integriert.

Zur Realisierung dieser Ziele wurde 2013 gemeinsam von der Bayer Technology Services GmbH, der RWTH Aachen und dem Universitätsklinikum Aachen das „Joint Research Center for Computational Biomedicine“ gegründet. Zwei Arbeitsgruppen entwickeln intelligente Technologien, die Hybrid-Modelle mit lernfähigen Programmen, mechanistischen Modellen und „Big Data“-Analysen zur pragmatischen Lösung aktueller Probleme sowohl in der Industrie als auch der Klinik kombinieren. Dies ist absolute Grundlagenforschung, und weitere Partner aus Forschung wie auch Industrie sind willkommen. Die Einbindung in ein potentes Umfeld von Mathematik und Computational Sciences hilft uns enorm durch Verwendung von Analogien aus anderen Gebieten der Wissenschaft und Technik.

Die Forschungstätigkeiten am JRC werden von einem wissenschaftlichen Beirat unterstützt, der zurzeit aus Douglas Lauffenburger (MIT), Peter Kohl (Imperial College) und Philip Maini (Oxford University) besteht. Die aktuellen Forschungsschwerpunkte sind:

- **Identifikation von therapierelevanten molekularen Mechanismen, sowohl mit Hilfe öffentlicher Datenbanken als auch aus gezielten Experimenten.**
- **Vorhersage der Medikamentenwirksamkeit im Patienten aus *in-vitro*-Aktivitätsprofilen der Medikamente.**
- **Charakterisierung des patientenspezifischen Krankheitszustandes für eine optimale Auswahl der Therapiestrategie.**

Ein Beispiel für die erfolgreiche Forschung am JRC ist die Entwicklung stabiler Mustererkennungsalgorithmen in genomwei-

ten „-omic“-Datensätzen, die eine große Bandbreite an biologischer Heterogenität abdecken. Sie ermöglichen nicht nur die Interpretation von Labordaten im Kontext klinisch relevanter Physiologie, sondern sie erlauben auch den Vergleich biologischer Mechanismen in verschiedenen Spezies. Solche Algorithmen haben wir ursprünglich für die Qualitätsprüfung von induzierten pluripotenten Stammzellen und ihrer physiologischen Differenzierungsprodukte entwickelt (Lenz *et al.*, 2013), können sie nun aber auch auf andere Problemgebiete wie die Tumorcharakterisierung übertragen.

Ein weiterer Forschungsbereich des JRC besteht darin, „unüberwacht“ aus Daten unbekannte biologische Mechanismen und ihre gegenseitigen Interaktionen zu identifizieren. Die Algorithmen verwenden intrinsische Korrelationen großer heterogener Datensätze, die multiple Input-/Output-Datenstrukturen bereitstellen. Sie basieren auf der Mathematik funktionaler Netzwerke, die von uns für die Modellbildung chemischer Prozesse entwickelt und bereits erfolgreich bei der Analyse der Wirkungsweise von Tyrosinkinase-Inhibitoren in resistenten und Wildtyp-Leukämiezellen eingesetzt wurden (Balabanov *et al.*, 2013). Diese Algorithmen können z. B. zum schnellen Verständnis wenig verstandener biologischer Effekte in Pflanzen beitragen oder helfen, toxische Wirkungen auf Lebewesen aller Art besser zu verstehen.

In einem dritten, noch recht jungen Tätigkeitsbereich des JRC werden mathematische Methoden aus der nichtlinearen Sys-



Abbildung 2: Redner beim wissenschaftlichen Symposium „Computational Biomedicine for Translational Research“

**v. l. n. r. vorne:** Adriano Henney (Virtual Liver Network); Douglas Lauffenburger (MIT); Andreas Schuppert (RWTH Aachen); Philip Maini (Oxford University)  
**hinten:** Franz-Josef Müller (CAU Kiel); Tim Brümmendorf (UK Aachen); Peter Kohl (Imperial College London); Joerg Lippert (Bayer Health Care AG); Rune Linding (Universität Kopenhagen); Jacob de Vlieg (Bayer Crop Sciences AG) (Foto: Bayer AG).

temtheorie für das Monitoring und für Vorhersagen kritischer Stadien im Krankheitsverlauf weiterentwickelt. Hier liegt der Schwerpunkt auf der Früherkennung der Übergänge von chronischen hin zu akuten bösartigen Krankheitsstadien.

Sollte also in die Computermodellbildung zur Unterstützung der translationalen Medizin im Zusammenhang mit dem F&E-Prozess für Medikamente investiert werden? Ist sie der erhoffte Silberstreif am Horizont?

Die genannten Beispiele verdeutlichen, dass eine integrierte Modellbildungsstrategie bereits heute wertvolle Ergebnisse aus den schon bestehenden riesigen Datensätzen geliefert hat. Ein internationales Symposium im Oktober 2014 zum Thema „Computational Biomedicine for Translational Research“ (<http://www.combine.rwth-aachen.de/index.php/cbtr2014.html>), bei dem Wissenschaftler aus Industrie, Hochschulen und Kliniken, aus Modellierung, experimenteller Biologie und klinischer Forschung zusammentrafen, um den heutigen Stand der Technik, die Herausforderungen und den bisher ungedeckten Bedarf zu diskutieren, zeigte deutlich, dass es zwar noch keine generischen Vorhersagemodelle für den gesamten F&E-Prozess gibt, dass aber anwendungsspezifische Kombinationen aus Versuchsplanung, Datenanalyse und Modellierung durchaus in der Lage sind, die Puzzleteile erfolgreich zusammenzusetzen. Es ist definitiv Licht am Ende des Tunnels!

#### Referenzen:

<sup>1)</sup> [http://csdd.tufts.edu/news/complete\\_story/pr\\_tufts\\_csdd\\_2014\\_cost\\_study](http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_tufts_csdd_2014_cost_study)

Balabanov S; Wilhelm T; Venz S; Keller G; Scharf C; Pospisil H; Braig M; Barrett C; Bokemeyer C; Walther R; Brümmendorf TH; Schuppert A, (2013) Combination of a proteomics approach and re-engineering of meso scale network models for prediction of mode-of-action for tyrosine kinase inhibitors PLoS ONE 8(1): e53668.  
 Gammon, K (2012) Forecasting Cancer, Nature, Vol 491, S66-67.  
 Lee MJ, Ye AS, Gardino AK, Heijink AM, Sorger PK, MacBeath G, Yaffe MB (2012) Sequential application of anticancer drugs enhances cell death by rewiring apoptotic signaling networks. Cell, (2012) 149(4):780-94. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.031.  
 Lenz M, Schuldt BM, Müller FJ, Schuppert A (2013) PhysioSpace: Relating gene expression experiments from heterogeneous sources using shared physiological processes PLoS ONE 8(10): e77627.

#### Kontakt:

##### Prof. Dr. Andreas Schuppert

Leiter des JRC – Joint Research Center for Computational Biomedicine/AICES  
 Professor für Data-driven Computational Biomedicine  
 RWTH Aachen  
[schuppert@aices.rwth-aachen.de](mailto:schuppert@aices.rwth-aachen.de)

##### Dr. Julio Saez-Rodriguez

EMBL-EBI Hinxton Cambridge  
 ab Sommer 2015: Professor für Mechanistic Computational Biomedicine am JRC  
[saezrodriguez@ebi.ac.uk](mailto:saezrodriguez@ebi.ac.uk)

[www.combine.rwth.aachen.de](http://www.combine.rwth.aachen.de)

# modellieren in der systembiologie: wie geht's weiter?

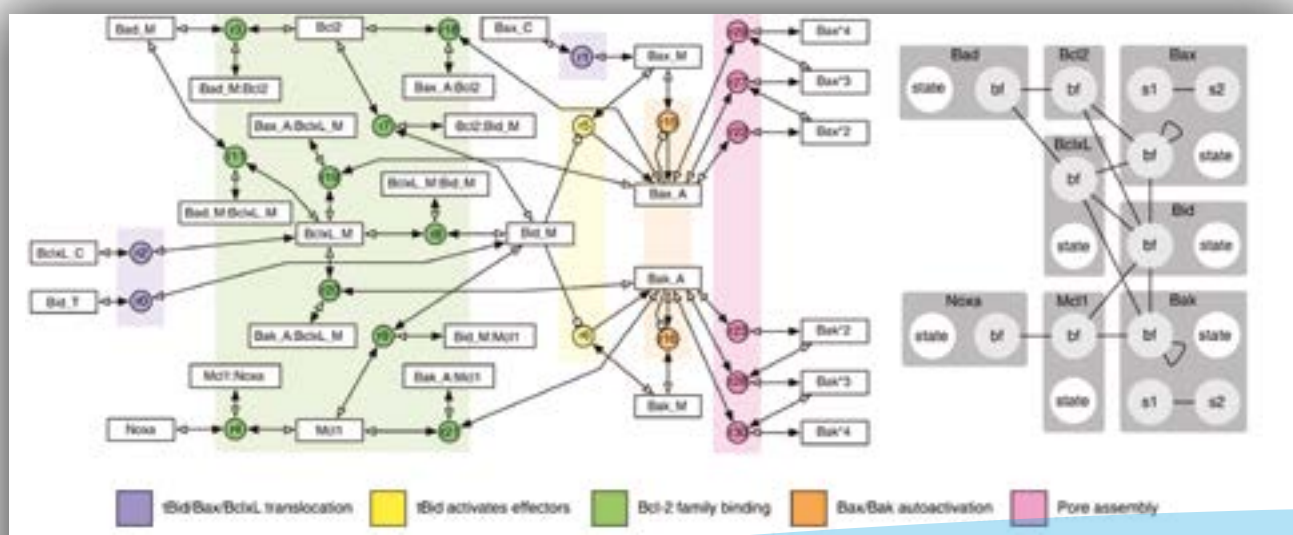
von Thomas Lemberger

Vor zehn Jahren wurde das Fachmagazin *Molecular Systems Biology* gegründet, das alle Aspekte der Systembiologie abdeckt – von quantitativer Biologie bis hin zu genomweiten Studien.

Komplementäre Methoden wurden eingesetzt, um die kollektiven Eigenschaften der Komponenten eines biologischen Systems (in jeglichem Maßstab) zu beschreiben und dabei die Kernfragen der Systembiologie zu beantworten: Wie können wir die Organisation dieser gewaltigen Vielfalt von biologischen Komponenten verstehen und deren Charakteristika durch die neuen „-omics“-Technologien entschlüsseln? Wie können wir das zeitabhängige Verhalten von biologischen Prozessen verstehen, deren Dynamik biologischen Funktionen zugrunde liegt? Um diese sehr unterschiedlichen Datensätze interpretieren zu können, haben Systembiologen eine Reihe von computergestützten Methoden entwickelt, die von Klassifikationsalgorithmen über Bildanalyse bis hin zum statistischen und kinetischen Modellierung reichen. Ungefähr zur Gründungszeit von *Molecular Systems Biology* gewann die Verwendung von Differenzialgleichungen zur Modellierung von Netzwerk-Dynamiken biochemischer

Reaktionen an Bedeutung. Die SBML (Systems Biologie Markup Language) war gerade erfunden worden, um den Austausch mathematischer Modelle zu erleichtern und die BioModels-Datenbank wurde ins Leben gerufen. Auch wenn dieser Ansatz seine Wurzeln im Bereich der Metabolismus-Forschung, der Biochemie und der Biophysik hatte, gewann er aufgrund des Zusammenspiels verschiedenster Faktoren zu dieser Zeit an Bedeutung. Erstens gab es effizientere und flexiblere experimentelle Methoden, mit denen quantitative, biologische Messungen auf molekularer und zellulärer Ebene möglich waren. Zweitens fiel diese Entwicklung zusammen mit der Möglichkeit, die Organisation biologischer Systeme mit Hilfe von „-omics“-Plattformen systematisch zu analysieren und der daraus resultierenden Erkenntnis, dass biologische Prozesse als ineinandergreifende Netzwerke und nicht über lineare Kaskaden ablaufen. Die Möglichkeit, quantitative Daten mit der dynamischen Systemtheorie und mit Computersimulationen zu verbinden, erlaubte es, kinetische Modelle biologischer Netzwerke zu erzeugen, die sowohl zum Verständnis als auch zur Vorhersage von biologischen Prozessen nützlich waren. Diese Vorgehensweise war so attraktiv, dass sie fast zum Synonym für „Systems Biology Modeling“

## Teil einer graphischen Darstellung eines Apoptosemodells (Programmierter Zelltod)



Grafik aus: Lopez et al., Mol Syst Biol 2014

```

equilibrate(Bid(bf=None, state='T'), Bid(bf=None, state='M'), [1e-1, 1e-3])
equilibrate(free_Bax(state='C'), free_Bax(state='M'), transloc_rates)
equilibrate(BclxL(bf=None, state='C'), BclxL(bf=None, state='M'), transloc_rates)
catalyze(Bid(state='M'), Bax(state='M'), Bax(state='A'), activation_rates)
catalyze(Bid(state='M'), Bak(state='M'), Bak(state='A'), activation_rates)
bind_table([[
    Bid(state='M'),          Bcl2, BclxL(state='M'), Mcl1(state='M')],
    [Bid(state='M'),          66,   12,   10],
    [Bad(state='M'),          11,   10,   None],
    [Noxa(state='M'),         None, None, 19],
    [Bax(active_monomer),    10,   10,   None],
    [Bak(active_monomer)    None, 50,   10]],
    kf=1e-3)
catalyze(Bax(active_monomer), Bax(state='M'), Bax(state='A'), activation_rates)
catalyze(Bak(active_monomer), Bak(state='M'), Bak(state='A'), activation_rates)
assemble_pore_sequential(Bax(bf=None, state='A'), 4, pore_rates)
assemble_pore_sequential(Bak(bf=None, state='A'), 4, pore_rates)

```

Computer Code für die Simulation eines kinetischen Modells (Grafik aus: Lopez et al., Mol Syst Biol 2014).

geworden ist. Zehn Jahre später ist es deshalb aufschlussreich, darüber nachzudenken, wie sich diese Form des systembiologischen Modellierens entwickelt hat.

Während die Vorstellung eines „molekularen Mechanismus“ in der klassischen Molekularbiologie traditionell auf die Beschreibung einer Sequenz von molekularen Interaktionen und biochemischen Reaktionen limitiert war, wurden jetzt neue Möglichkeiten eröffnet, ein tieferes mechanistisches Verständnis für ein breites Spektrum an fundamentalen Fragen mithilfe von auf experimentellen Beobachtungen basierenden kinetischen Modellen zu beantworten: Wie werden beispielsweise bestimmte Schwellenwerte oder präzise Begrenzungen in biologischen Systemen erzeugt? Wie bewahren diese ihre Funktion trotz der zufälligen Fluktuation in der Anzahl und Aktivität ihrer Einzelkomponenten? Wie wird oszillatorisches Verhalten aufrechterhalten und was bestimmt seine Ausrichtung? Wie kann das gleiche System mehrere verschiedene stabile Zustände unter den gleichen Bedingungen annehmen und inwiefern hängt dies von der „Vergangenheit“ des Systems ab? Und wie wird Spezifität in Signalnetzwerken erreicht, die sich Einzelkomponenten teilen? Eine Reihe von biologischen Phänomenen und Signalwegen wie beispielsweise bakterielle Chemotaxis, Pheromone und Stresssignale bei Hefen, Morphogen-Gradienten bei *Drosophila*, Signalwege in Säugerzellen (wie etwa NF- $\kappa$ B, EGFR und Apoptose-kontrollierende Signalwege), Oszillatoren der circadianen Uhr und des Zellzyklus sind dabei „klassische Modellsysteme“ für nachfolgende Generationen von kinetischen Modellen geworden. Mit jeder Iteration wurden die Modelle um zusätzliche Komponenten und Reaktionen erweitert, um die experimentellen Beobachtungen genauer zu erklären und weitere Details einzubeziehen. Auf der einen Seite wurden Fortschritte gemacht, um ganze Ensembles von Modellen und deren kom-

plexen Parameterlandschaften zu untersuchen. Auf der anderen Seite birgt die zunehmende Größe und Komplexität der Modelle große Herausforderungen, da eine entsprechende Menge Daten aufgenommen werden muss, um diese Modelle auch zu belegen. Jetzt, wo einige der Kernfragen über dynamische Phänomene in zumindest einigen Modellsystemen beantwortet sind, scheint es schwieriger, andere Modelle zu finden, um daraus neue Konzepte abzuleiten. Was werden die neuen Ziele für neue und vielleicht auch weniger erforschte biologische Prozesse jenseits der Wiederholung dessen sein, was bereits an Modellsystemen entwickelt wurde? Sind wir am Ende des Modellings angelangt?

Tatsächlich ist es eher so, dass quantitative Studien lediglich an der Oberfläche der Komplexität lebender Organismen gekratzt haben, obwohl sich dieses Feld bisher bemerkenswert entwickelt hat. Eine weiterhin steigende Anzahl von Arbeitsgruppen ist mittlerweile in der Lage, zwischen mechanistischen Untersuchungen im kleinskaligen Bereich bis hin zu großskaligen „-omics“-Studien zu navigieren. Dieses ist eine flexiblere und pragmatischere Vorgehensweise in Richtung systembiologischer Modellierungen, bei welcher sich die Lösungsansätze an der jeweiligen Fragestellung orientiert, wobei eine jeweils passende Mischung aus kinetischer „bottom-up“, statistischer „top-down“ oder „middle-out“ phänomen-orientierter Modellierung verwendet wird. Vor zehn Jahren waren mechanistische Modellierungen und „-omics“-Technologien noch meilenweit voneinander entfernt. Heute hingegen ist es möglich, phosphoproteomische Zeitskalen mit einer Auflösung unter einer Minute aufzunehmen, physikalische Interaktionen von Proteinen im großen Maßstab und unter verschiedenen äußeren Umständen aufzunehmen und large-scale multidimensionale Perturbations-Experimente durchzuführen. Diese technischen Fortschritte verwischen nun unter anderem zunehmend die Grenzen zwischen den großskaligen und den quantitativen, „dynamischen“



Thomas Lemberger, Chefredakteur des Fachmagazins *Molecular Systems Biology* (Foto: EMBO)

Ansätzen der Systembiologie. Ein weiterer Ansatz, der eine Verbindung zwischen groß- und kleinskaliger quantitativer Biologie schaffen könnte, ist die Verwendung von „coarse-grained“-Modellen, bei denen die Dynamik eines biologischen Untersystems oder sogenannten „Modulen“ in phänomenologischer Weise anstatt im molekularen Detail beschrieben wird. Dieser Forschungsansatz profitiert stark von den vergangenen Bemühungen, systematisch solche „Module“ funktionell und mechanistisch zu definieren. Letztendlich wird die Verwendung von getesteten Modellen als „molekulare Arbeitsmaschinen“ bei multi-agent Simulationen die Tür für eine Multi-Skalen-Modellierung von Zellpopulationen öffnen, die auf Grundlage der Eigenschaften molekularer Netzwerke funktioniert. Auch wenn diese Vorgehensweise noch in den Kinderschuhen steckt, wurde die Wichtigkeit einer Multi-Skalen-Modellierung in den letzten Jahren besonders klar durch die Fortschritte in der Einzel-Zell-Analyse auf molekularem und phänotypischem Level gezeigt, welche das Ausmaß der Zell-Zell-Heterogenität sowie deren Einfluss auf der Populationsebene aufgedeckt hat.

Die Fortschritte, die in der Systembiologie und der Modellierung in den letzten zehn bis fünfzehn Jahren gemacht wurden, haben unser Verständnis von lebenden Organismen unwiderruflich verändert. Mit dem Fortschritt der genomweiten Technologieplattformen kann die Komplexität lebender Organismen nicht länger ignoriert werden, selbst wenn man sich im Zuge einer Studie auf ganz bestimmte biologische Prozesse beschränkt. Durch die Verfügbarkeit von zeitaufgelösten Messungen sowie Messungen auf Einzel-Zell-Ebene hat sich unser Verständnis von molekularen Mechanismen dahingehend entwickelt, dass Dyna-

mik und Variabilität biologischer Prozesse einzubeziehen sind. Als solches ist das quantitative Denken und computergestütztes Modellieren in der Molekular- und Zellbiologie allgegenwärtig und notwendig geworden. Was kommt als Nächstes? Während es nicht möglich ist vorherzusagen, welche neue Modelling-Methode am erfolgreichsten sein wird, die neuen Daten am besten zu interpretieren, um neue Konzepte daraus zu extrahieren, ist es dennoch klar, dass wir das Ende der computergestützten Modellierung noch lange nicht erreicht haben. Um Winston Churchill zu zitieren – obwohl die Umstände natürlich nicht ganz so kriegsgerisig sind:

**„This is not the end. It is not even the beginning of the end. But it is, perhaps, the end of the beginning“.**

---

#### Kontakt:

**Dr. Thomas Lemberger**  
Chefredakteur *Molecular Systems Biology*  
EMBO  
Heidelberg  
thomas.lemberger@embo.org

<http://msb.embopress.org/>

*Aus dem Englischen übersetzt von Benjamin Kachel und Ulrike Conrad.*

# lösungsorientiert: gene myers baut werkzeuge für zellbiologen

Der Max-Planck-Direktor im Portrait

Bekannt ist er unter anderem für die Entwicklung von BLAST, dem weltweit am meisten genutzten Programm zur Analyse biologischer Sequenzdaten. Seine Arbeiten trugen auch zum frühen Abschluss des Humangenomprojekts bei. Gene Myers, Mathematiker und Informatiker, entwickelt computergestützte Methoden und Technologien, die die Lösung biologischer Probleme ermöglichen. Als Direktor einer Forschungsgruppe für Bildanalyse und Mikroskopie am Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden (MPI-CBG) und als Gründungsdirektor des neuen Zentrums für Systembiologie (CSBD: center for systems biology dresden) verfolgt er ein Ziel: leistungsstarke interdisziplinäre Teams schaffen, die Zellbiologen dabei unterstützen, in einem systembiologischen Ansatz aktuelle Fragestellungen der Zellbiologie zu lösen.

Den Einstieg in die Sequenzbiologie fand Myers, als wenige Jahre nach seiner Promotion der Biologe David Mount einen Infor-

matiker als Partner suchte, um ein Zentrum für Bioinformatik zu gründen. Myers stieg ein und widmete sich fortan immer mehr der Biologie. „Mir gefiel der Austausch mit den Biologen, Wissenschaftlern einer anderen Kultur, und ich genoss die Offenheit und Kreativität“, erzählt er. Den Eindruck, dass man wissenschaftlichen Austausch am MPI-CBG in Dresden gut leben kann, bekommt man bereits im Eingangsfoyer des modernen Forschungsgebäudes: Ein großer offener Cafeteria-Bereich mit vielen Sitzgelegenheiten lädt dazu ein, direkt am Morgen bei einem ersten Kaffee mit den Kollegen ins Gespräch zu kommen. „Aus diesem Grund haben wir keine Kaffeemaschinen in den Arbeitsgruppen“, verrät Myers. „Hier ist es erwünscht, dass man zum Kaffeetrinken sein Büro verlässt und den Kollegen über den Weg läuft.“ Regelmäßige Diskussionen mit den Kollegen seien ein Grundpfeiler für interdisziplinäres Arbeiten. Gerade in der Entwicklungs- und Zellbiologie sei das wichtig, da man sich mit sehr komplexen Systemen befasst, so Myers. „Wenn man Zellen, Gewebe und Organismen studiert, wie es hier am MPI-CBG der Fall ist, befasst man sich mit Physik kondensierter Materie“, erklärt er. Er fasziniert sich besonders für das Thema der mole-

Das Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden



Foto: MPI-CBG



kularen Selbstorganisation. „Es handelt sich um sehr komplexe Physik, und die Skalen, die benötigt werden, sind so groß, dass man ohne Modellierung und Informatik nicht auskommt.“

Das MPI-CBG in Dresden verfolgt die Mission „Von Zellen zum Gewebe.“ Es ist kein Zufall, dass Myers nach seiner Karriere in der DNA-Sequenzierung in die Zellbiologie wechselte. „Nach der Sequenzierung des Genoms in 2002 beschäftigte sich so ziemlich jeder mit Genomik und Expressionsanalysen“, erzählt Myers, „ehrlich gesagt, selbst wenn ich für die Sequenzierung des Genoms mitverantwortlich bin, habe ich mir gedacht, dass es nicht möglich ist, das alles zu verstehen, indem wir weitere Genome sequenzieren oder einfach auf die Gesamtexpression schauen.“ Myers wollte verstehen, was die Einheiten, die durch das Genom geschaffen werden, in der Zelle tun. Aus Graphen und Teillisten könne man zwar manchmal aussagekräftige Schlüsse über die Funktionsweise eines Systems ziehen, aber oft liege man auch falsch und es sei einfach nicht ausreichend, um das Leben an sich zu erklären. Obwohl Myers bereits ein Experte für Genomik war, beschloss er nach Abschluss des humanen Genomprojekts in das Fachgebiet der Bildgebung zu wechseln und sich einer neuen Klasse an Computeralgorithmen und Methoden zu widmen. Die Chance dazu bekam er in Janelia Farm, dem Howard Hughes research campus in Virginia. „Ich war dort vollkommen frei wieder ein Postdoc zu sein“, erzählt Myers. Thematisch beschäftigte er sich dort mit Mikroskopie und Bildanalyse für die Neurobiologie, bis sich ihm 2012 in Dresden die Möglichkeit eröffnete, zurück zur Zell- und Entwicklungsbiologie zu wechseln. Am MPI-CBG verfolgt er das Ziel, zu verstehen, wie Zellen sich im Gewebe koordinieren und wie diverse molekulare Komponenten sich zu ganzen Zellen zusammensetzen. Für Gene Myers bedeutet das, dass man Zeit und Raum mit einbeziehen, über physikalische Kräfte nachdenken und zum Beispiel auch Phasenübergänge berücksichtigen muss. Eine Herausforderung, die seiner Meinung nach nur von leistungsstarken Teams aus Physikern, Informatikern und Biologen bewältigt werden kann.

Gene Myers schafft Werkzeuge, die Biologen ihre Arbeit erleichtern und manchmal sogar erst ermöglichen. Er betont, dass er



Gene Myers in seinem Büro im MPI-CBG in Dresden  
(Foto: M. Colindres).

selbst keine biologischen Fragen stelle, er sei ein Technologie, der Plattformen erschaffe. Seine Forschungsgebiete sind optische Technik, Bioimaging, Informatik und in einem gewissen Maß auch Modellierung. Myers und sein Team aus Informatikern und Physikern entwickeln Software für die Datenerfassung in Mikroskopie und anderen Bildgebungsverfahren und bauen maßgeschneiderte Lichtmikroskope. „Kaum einer untersucht ein Gen z. B. in einem transgenen Tier quantitativ und erstellt ein Modell über das, was er im Mikroskop sieht“, sagt Myers. „Unsere Technologien ermöglichen das.“ Myers interessiert sich besonders für die Verfolgung von langen Entwicklungsachsen, z. B. die Entwicklung des Fadenwurms, die Embryonalentwicklung und Entwicklung der Flügel von Fruchtfliegen oder auch die Embryonalentwicklung des Zebrafisches. „Nehmen wir *Drosophila* als Beispiel, innerhalb von 24 h entwickelt sich aus der befruchteten Eizelle eine vollständig entwickelte Larve, die aus etwa 100.000 Zellen besteht. Ich wäre gern in der Lage, dem Genom dabei zuzuschauen, wie es auf Zell-zu-Zell-Basis exprimiert wird, auf dem Weg von einer zu 100.000 Zellen“, sagt Myers. Seine Vision sind zelluläre Atlasse von Geweben und Organismen, die mit molekularen Informationen annotiert sind. *C. elegans*, der Fadenwurm, sei ein besonders gut geeigneter Modellorganismus, da das Entwicklungsschicksal der einzelnen Zellen sehr früh festgelegt ist. Da läge es auf der Hand, einen Zellatlas zu erstellen. Mit so einem Atlas könnten z. B. transge-

ne Konstrukte unter dem Mikroskop beobachtet werden und molekulare Annotationen wie z. B. Zeitpunkt einer Genaktivierung in Echt-Zeit durchgeführt werden. Myers Ziel ist es, zelluläre Entwicklungsbiologie zu digitalisieren und zu quantifizieren. Von seiner Arbeit profitieren Kollaborationspartner, die auf Algorithmen und Software angewiesen sind, um Bilder zu extrahieren und zu interpretieren. In einem aktuellen Projekt soll ein Modell für die Entwicklung des Flügels von *Drosophila* erstellt werden. Jede einzelne Zelle soll über einen Zeitraum von 18 h verfolgt werden, insgesamt 20.000 markierte Zellen. Zu Beginn des Projekts dauerte es mit der bis dato verfügbaren Software einen Monat, die Daten zu prozessieren. Eine sehr limitierende Zeitspanne, wenn Perturbationen am Organismus durchgeführt werden sollen und jedes Experiment wieder einen Monat in Anspruch nimmt. Gene Myers arbeitet an einer Lösung, die dasselbe an einem Tag bewerkstelligen kann und das mit einem sehr hohen Leistungsgrad. „Wir haben in meiner Gruppe einfach die nötige Expertise. Es ist einfach, eine 80%-Lösung zu erreichen, aber wenn man eine 99%-Lösung haben möchte, dann ruft man mich an.“

Wiederholbar 99% der Daten automatisiert richtig zu erklären, ist eine echte Herausforderung. Für den Flügel von *Drosophila* gelinge das mittlerweile gut. Die Daten seien sauber genug, sodass mit der Software ein vollständiges und ausreichend akkurates Modell erstellt werden könne. Anders sehe das für einen kompletten Organismus wie z. B. *C. elegans* aus. Dafür seien aktuell weder die Mikroskope noch die verfügbare Software gut genug. „Wir können Muster erkennen und bekommen einen Eindruck über die Zellwanderungen“, sagt Myers, „mit einem vorläufigen angenäherten Modell können wir bereits viele Fragen zumindest qualitativ beantworten.“ Die Anforderungen an eine Langzeitbeobachtung eines lebenden Organismus sind hoch. Limitiert wird Myers zum Beispiel durch die natürlichen Auflösungsgrenzen der Lichtmikroskopie. Wie erreicht man eine höhere Auflösung bei gleichbleibend geringer Lichtenergie, um so das Objekt nicht negativ in seiner Entwicklung zu beeinflussen? Auch Bildverzerrungen sind ein Problem. Sie werden durch das Gewebe verursacht, z. B. aufgrund der Lichtbrechung an Lipidmembranen. Eine deutliche Verbesserung der Bildqualität wird von Myers erreicht, indem er den Strahlfokus und weitere Parameter in Echtzeit mit einem Computer zur Mikroskopsteuerung automatisch anpassen und justieren lässt. So kann die Auflösung optimiert und Bildartefakte reduziert werden. „Wir loten hier die techno-

logischen Grenzen aus und treiben mit unseren maßgeschneiderten Mikroskopen die Möglichkeiten der Lichtmikroskopie voran“, erklärt Myers. Als Mathematiker, der neu in diesem physikalischen Gebiet ist, ist er begeistert und verwundert zugleich, dass es in diesem Bereich noch unerforschten Raum und so viel zu tun gibt, obwohl Lichtmikroskope schon seit langer Zeit gebaut werden.

Gene Myers Mikroskope sind ganz auf spezielle Anwendungen ausgerichtet. Das Mikroskop für die Embryonalentwicklung von *Drosophila* ist genau an die spezielle Gestalt des Embryos angepasst. Neben den Mikroskopen für Entwicklungsabläufe im lebenden Organismus baut Myers auch Mikroskope für intrazelluläre Aufnahmen, um z. B. Organellen, also Objekte die kleiner als 5 µm sind, abzubilden. Hier müssen wieder ganz andere Anforderungen erfüllt werden, wie eine schnelle Zeitauflösung, da interessante Prozesse nur in sehr kurzen Zeitspannen beobachtbar sind. Die Bildprozessierung erfolgt dabei mit Hilfe von FPGAs und GPUs. Die integrierte Robotik erlaubt es, sich das Objekt am Computer in 3D zu betrachten und auszurichten. Alles in Echtzeit. „Wir können das als Informatiker. Wir sind fantastische Ingenieure. Unsere Mikroskope können Dinge, die herkömmliche Mikroskope nicht können und ermöglichen so Wissenschaft, die sonst nicht möglich wäre“, sagt Myers stolz.

Seit 2012 ist Gene Myers Gründungsdirektor des neuen Zentrums für Systembiologie in Dresden, das CSBD, welches die Mission hat, alle Aspekte der Systembiologie in einem Gebäude zu vereinen: analytische Biologie, Bioinformatik und systematische Biologie. „Wir wollen das Beste der Physik für die Modellierung, das Beste aus Informatik, d. h. Computeralgorithmen, -methoden und -techniken sowie das Beste aus systematischen biologischen Arbeiten an Zellen und Geweben zusammenbringen“, betont Myers. Im Prinzip sei das CSBD eine geschickte Kombination aus dem MPI-CBG und dem MPI für Physik komplexer Systeme. „Es ist auf Grundlage einer bereits gut etablierten Zusammenarbeit der Biologen und Physiker in Dresden entstanden.“ Das neue Bürogebäude wird Physiker, Mathematiker und Informatiker beheimaten, die sich aktiv mit der Arbeit der benachbarten Biologen des MPI-CBG und darüber hinaus befassen. Es wird als Rechenzentrum für ein großes Computer-Cluster dienen, eine Highspeed-Line zur TU Dresden wurde bereits aufgebaut, und es wird eine breite Palette an Ressourcen im Bereich optischer Technologien, Interpretation und Modellierung bieten. Obwohl das Gebäude noch nicht fertiggestellt ist, hat das Zentrum schon seinen Betrieb aufgenommen. Neben Lehrveranstaltungen für



Der „X-Wing“ ist ein Mikroskop zur Aufnahme und Verfolgung aller Zellen in einem sich entwickelnden *Drosophila*-Embryo. Seinen Spitznamen hat dieses Mikroskop erhalten, da die vier Arme, welche Laserlicht in den Embryo strahlen, wie die Flügel eines X-Wing von Starwars aussehen. Die zwei weiteren Arme nach vorne und hinten enthalten je eine sehr hoch auflösende Linse und eine speziell angesteuerte Kamera. In Summe sind hier sechs Objektive und viel selbstentwickelte Steuerungssoftware im Einsatz, um die bestmögliche Bildqualität zu erreichen und gleichzeitig die Entwicklung des beobachteten Organismus nicht zu stören (Foto: M. Colindres).

Studenten bietet das CSBD ein Postdoktoranden-Programm und Stipendien für Doktoranden. Myers ist es wichtig, die Teams auf höchstem Niveau zusammenzubringen. Dafür reiche es nicht aus, dass sich Postdocs und Doktoranden der mitwirkenden Forschungsgruppen austauschen, wie üblich. Nach seinem Modell arbeiten hauptsächlich die AG-Leiter, „die Experten“, zusammen und setzen sich zu regelmäßigen wissenschaftlichen Diskussionen zusammen. Nur so könne dieses Zentrum auf höchster konzeptueller Ebene funktionieren, mit dem Ziel, großartige Grundlagenwissenschaft zu betreiben.

Eugene Myers sieht es als seine größte Herausforderung, die Dinge zu schaffen, von denen er denkt, dass er sie schaffen kann. Er hat immer die Lösung eines Problems vor Augen. Mit seinen aktuellen Aktivitäten ist er gut beschäftigt und auch für die Zukunft ist vorgesorgt. Es gibt einige ungelöste Probleme, die ihn interessieren. „Ein Mechanismus, um physikalische Kräfte auf zellulärer Ebene direkt zu messen, wäre prima. Ich würde gerne hydrostatischen Druck verstehen, und wie Membranen über Kräfte miteinander wechselwirken. Auch die Möglichkeit Einzel-Zell-Sequenzierungen durchzuführen, wäre großartig. Dann könnte man den Expressionsstatus von einzelnen Zellen untersuchen.“ Am MPI-CBG findet Myers alle Voraussetzungen, die er für kreative Arbeit braucht: ein positives Umfeld, moti-

vierte Kollegen, einen gesunden Leistungsdruck und guten Kaffee. „Dieses Institut ist nicht nur ungewöhnlich im Sinne seiner Wissenschaft, sondern auch in seiner Soziologie.“ Auch mit den Forschungsbedingungen in Deutschland ist er äußerst zufrieden. Er schätzt den guten Zugang zu Ressourcen und lobt die sehr gute Qualität der Doktoranden und Postdocs: „Das deutsche Universitätssystem bildet fantastische Wissenschaftler aus!“ Nicht zuletzt fühlt er sich aus persönlichen Gründen sehr wohl in Deutschland. Er und seine Frau lieben die Stadt Dresden, ihren Lifestyle sowie die deutsche Kultur.

*Das Interview führte Miriam Colindres.*

---

#### Kontakt:

##### **Prof. Dr. Eugene Myers**

Direktor  
Max-Planck-Institut  
für molekulare Zellbiologie und Genetik  
Dresden  
myers@mpi-cbg.de

[www.mpi-cbg.de](http://www.mpi-cbg.de)

# BioComp – complex data analysis in life sciences and biotechnology

Eine neue Forschungsinitiative  
der TU Kaiserslautern

von Dorothea Hemme, Christina Surulescu, Holger M. Becker, Joachim W. Deitmer, Timo Mühlhaus, Christoph Garth und Michael Schroda für den Forschungsschwerpunkt *BioComp*

## TU Kaiserslautern – ein exzellenter Standort für systembiologische Forschung

Die TU Kaiserslautern ist eine technisch-ingenieurwissenschaftlich ausgerichtete Universität, die aus den Fachbereichen Architektur, Bauingenieurwesen, Biologie, Chemie, Elektro- und Informationstechnik, Informatik, Maschinenbau und Verfahrenstechnik, Mathematik, Physik, Raum- und Umweltplanung, Sozialwissenschaften sowie Wirtschaftswissenschaften besteht.

Die wissenschaftliche Landschaft um die TU Kaiserslautern zeichnet sich weiterhin durch renommierte Forschungsinstitute wie den Fraunhofer Instituten für Techno- und Wirtschaftsmathematik (ITWM) und für Experimentelles Software Engineering (IESE), dem Deutschen Forschungszentrum für Künstliche Intelligenz (DFKI), dem Institut für Verbundwerkstoffe (IVW) und dem Max-Planck-Institut für Software-Systeme (MPI-SWS) aus. Die räumliche Nähe der Fachbereiche und außeruniversitären Forschungseinrichtungen begünstigt Kooperationen erheblich.

Die Lebenswissenschaften an der TU Kaiserslautern verfügen über eine sehr gute analytische und apparative Infrastruktur. So wurden u. a. drei Hochdurchsatz-Plattformen etabliert, die der massenspektrometrischen Analyse von Proteinen und Metaboliten, der automatisierten Quantifizierung von Protein-Konformationen mittels CD-Spektroskopie und der Lokalisierung von Molekülen in lebenden Zellen durch Fluoreszenzmikroskopie dienen. Um basierend auf dieser Infrastruktur und interdisziplinärer Kooperation systembiologische Fragestellungen zu beantworten, wurde 2014 der Forschungsschwerpunkt *BioComp – Complex Data Analysis in Life Sciences and Biotechnology* im Rahmen der Forschungsinitiative des Landes Rheinland-Pfalz gegründet.

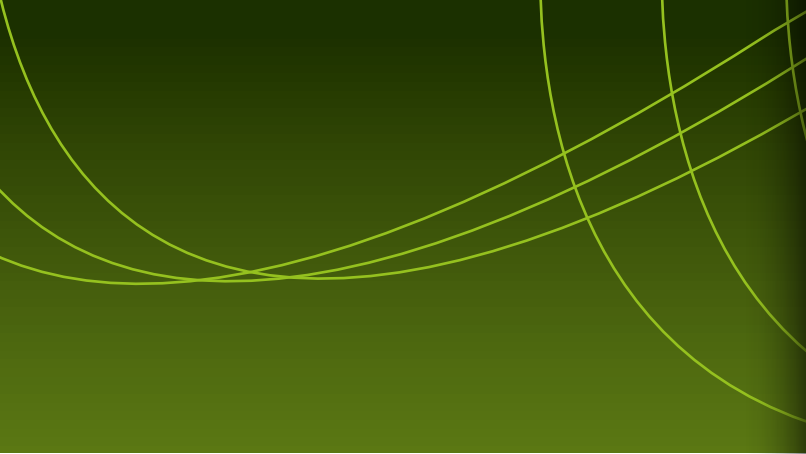
## Die einheitliche Struktur aller BioComp-Projekte schafft Synergien

In *BioComp* arbeiten 23 Arbeitsgruppenleiter aus den Fachbereichen Biologie, Physik, Maschinenbau und Verfahrenstechnik, Mathematik, Informatik und dem Fraunhofer ITWM in 14 Teilprojekten zusammen. Zur Förderung der Interdisziplinarität sind alle *BioComp*-Projekte aus fünf Grundbausteinen aufgebaut (Abb. 1).

Abbildung 1: Gemeinsame Struktur aller Projekte in *BioComp*



In *BioComp* sind alle Projekte nach einer einheitlichen Struktur aufgebaut, um systembiologische Fragestellungen basierend auf „bottom-up“ und „top-down“-Ansätzen zu beantworten (Grafik: Dorothea Hemme).

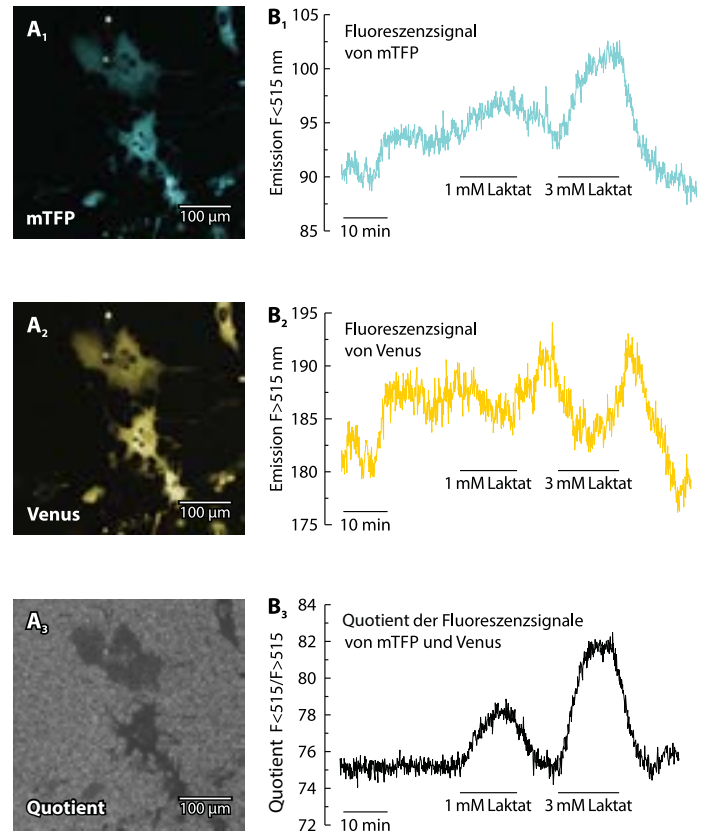


**Abbildung 2: Echtzeitmessung der relativen intrazellulären Laktatkonzentration in humanen MDA-MB-231 Brustkrebszellen mittels des laktatsensitiven FRET-Nanosensors *Laconic*.**

Zur Messung der intrazellulären Laktatkonzentration wurde der laktatsensitive, auf FRET-basierende Nanosensor *Laconic* (San Martín, A. *et al.*, 2013, PLoS One) mittels adenoviraler Transduktion in humane MDA-MB-231 Brustkrebszellen eingebracht und die Fluoreszenzsignale des FRET-Donors mTFP und des FRET-Akzeptors Venus mittels eines konfokalen Laser-Rastermikroskopes aufgezeichnet.

- A<sub>1-3</sub>**) Fluoreszenzsignal von mTFP (**A<sub>1</sub>**), Venus (**A<sub>2</sub>**) sowie Quotient der beiden Signale (**A<sub>3</sub>**) in *Laconic*-exprimierenden MDA-MB-231-Zellen.  
**B<sub>1-3</sub>**) Änderung der Fluoreszenz von mTFP (**B<sub>1</sub>**), Venus (**B<sub>2</sub>**) sowie des Quotienten der beiden Signale (**B<sub>3</sub>**) während der Applikation von 1 und 3 mM Laktat. Der Anstieg bzw. Abfall des Quotienten während der Applikation bzw. Wegnahme von Laktat zeigt einen Anstieg bzw. Abfall der intrazellulären Laktatkonzentration an, was auf den Transport von Laktationen über die Zellmembran schließen lässt.

(Daten: Samantha Ames, Graphik: Holger M. Becker)



Die kooperierenden Mitglieder innerhalb eines *BioComp*-Projektes decken je nach Fragestellung vier bis fünf dieser Bausteine ab. Dieser einheitlich strukturierte Aufbau der einzelnen Projekte führt zu einer starken Vernetzung der *BioComp*-Mitglieder untereinander.

Die enge Kooperation zwischen Lebenswissenschaftlern, Mathematikern und Informatikern erlaubt zum einen die Prozessierung und Interpretation komplexer Daten, zum anderen bieten die generierten und zur nachhaltigen Nutzung strukturiert abgelegten Daten eine umfangreiche Basis für die Verfolgung mathematischer und informatischer Fragestellungen. In einem iterativen Prozess können neu entwickelte mathematische Modelle durch Mitglieder aus den Lebenswissenschaften experimentell getestet werden.

Die in *BioComp* bearbeiteten Fragestellungen und experimentellen Ansätze decken ein breites Spektrum innerhalb der Lebenswissenschaften ab.

**Im Folgenden werden zwei *BioComp*-Projekte der Kategorien „bottom-up“ und „top-down“ vorgestellt:**

### Modellierung der pH-Regulation in Tumorzellen und dem umgebenden Gewebe zur Bestimmung ihres Einflusses auf die Krebszellenmigration und -invasion

Im Rahmen von *BioComp* untersuchen C. Surulescu (Mathematik), J. W. Deitmer (Biologe) und H. M. Becker (Biologe) gemeinsam den Einfluss des intra- und extrazellulären pH-Wertes auf die Krebszellmigration und ihr Eindringen in gesundes Gewebe. In den letzten Jahren verdichteten sich die Hinweise, dass die Umgebungsbedingungen von Tumoren den Tumor-Phänotyp bestimmen (Gatenby, R.A., and Gillies, R.J., 2007, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*; Hanahan, D., and Weinberg, R.A., 2011, *Cell*). So können beispielsweise eine unzureichende Sauerstoffversorgung (Hypoxie) und eine Übersäuerung des Tumorgewebes den Übergang von gutartigem zu bösartigem Zellwachstum auslösen (Webb, B.A. *et al.*, 2011, *Nat. Rev. Cancer*). Um in ihrer Umgebung überleben zu können, regulieren Tumorzellen bestimmte Protonen-Extrusions-Mechanismen hoch. Die Austreibung der Protonen aus der Zelle hat eine Azidose des Extrazellulärraumes zur Folge, durch welche die umgebenden, gesunden Zellen absterben und sich das Tumorgewebe in den freigewordenen Raum weiter ausbreiten kann. Die Übersäuerung des Tumors führt zu einer verschlechterten Blut-



Abbildung 3: Mikroskopische Aufnahme der einzelligen Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* (Foto: Michael Schroda).

zufuhr und einem veränderten Stoffwechsel. Zusätzlich beeinflusst der pH-Wert auch das Metastasen-Potential von Tumorzellen (Martinez-Zaguilan, R. *et al.*, 1996, Clin. Exp. Metastasis; Stock, C., and Schwab, A., 2009, Pflugers Arch).

Zur Untersuchung des Einflusses des intra- und extrazellulären pH-Wertes auf die Krebszellmigration und -invasion werden mehrskalige mathematische Modelle angewendet (Stinner, C. *et al.*, 2014, IMA J. Appl. Math.; Hiremath, S., and Surulescu, C., 2015, Nonlin. Analysis B: Real World Appl.). Die Modellierungsskalen reichen von der mikroskopischen Ebene, auf der die intrazelluläre Protonen-Dynamik mithilfe von gewöhnlichen oder stochastischen Differentialgleichungen beschrieben wird, bis hin zur makroskopischen Ebene der Krebszellenpopulation und des Gewebes. Auf letzterer Skala wird die Entwicklung der Tumorzellen in der Wechselbeziehung mit gesunden Zellen und extrazellulären Protonen mithilfe von Reaktions-Diffusions-Taxis-Gleichungen charakterisiert. Ein besonderer Fokus liegt hierbei auf der Regulation sowohl der sich innerhalb der Krebszellen befindlichen Protonen als auch der Protonen in der Mikroumgebung des Tumors.

Die diesen Modellen zugrunde liegenden experimentellen Daten werden von den involvierten Biologen erfasst. Physiologische Experimente an humanen Tumorzelllinien und multizellulären Tumorsphäroiden ermöglichen die Generierung quantitativer Daten wie z. B. absoluter Änderungen im intra- und extrazellulären pH-Wert oder die Bestimmung intrazellulärer Konzentrationen von Stoffwechselprodukten. Hierfür kommen moderne Imaging-Verfahren, wie ratiometrische Messungen mittels pH-sensitiver Fluoreszenzfarbstoffe und *Single-Cell Metabolite Imaging* mittels FRET-basierter Nanosensoren für Glukose, Laktat und ATP am konfokalen Fluoreszenz-Laserrastermikroskop zum Einsatz. Die Gültigkeit der aus den mathematischen Modellen resultierenden Ergebnisse wird anschließend experimentell überprüft (Abb. 2).

Ein übergeordnetes Ziel dieses Projekts ist die Entwicklung möglicher Therapie-Strategien gegen Tumore. Hierfür wird anhand

von numerischen Simulationen und qualitativen Analysen die Sensitivität eines Tumors gegenüber verschiedenen Behandlungsschemata theoretisch untersucht.

### Untersuchung zellulärer Antworten von *Chlamydomonas reinhardtii* auf Umweltveränderungen

In einem weiteren Projekt im Rahmen von *BioComp* beschäftigen sich T. Mühlhaus (Bioinformatik), C. Garth (Informatik), D. Hemme (Biologie) und M. Schroda (Biologie) mit den zellulären Antworten der eukaryotischen einzelligen Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* auf veränderte Umweltbedingungen (Abb. 3).

Abhängig von ihrer genetischen Ausstattung sind alle Lebewesen in der Lage, sich an Veränderungen ihrer Umgebung anzupassen. Diese Fähigkeit ist essentiell für das Überleben des Organismus in einer sich ständig verändernden Umwelt. Ein umfassendes Verständnis der molekularen Grundlagen dieser Anpassungsstrategien ist beispielsweise notwendig, um Nutzpflanzen gezielt so zu manipulieren, dass sie extreme Umweltveränderungen wie Hitzewellen meistern können, die im Zuge der globalen Klimaveränderungen immer häufiger werden.

Die zelluläre Anpassung an Umweltveränderungen beruht auf dynamischen Veränderungen der Expression von Genen und Proteinen sowie des Stoffwechsels. Diese bestehen aus einem zeitlich geordneten Ablauf definierter Antwortkomponenten. So wird in hitzestressierten Zellen die  $\text{CO}_2$ -Fixierung heruntergefahren, um ATP und Reduktionsäquivalente aus den Lichtreaktionen der Photosynthese zur Neusynthese von gesättigten Fettsäuren umzuleiten. Letztere ist umgehend nach Hitzeexposition notwendig, um die erhöhte Fluidität von Biomembranen zu reduzieren. Sobald dies erreicht ist, wird die  $\text{CO}_2$ -Fixierung wieder aktiviert, um ATP und Reduktionsäquivalente zu entsorgen und damit einem Elektronenstau aus den Lichtreaktionen zu begegnen (Hemme, D. *et al.*, 2014, Plant Cell). Solche Komponenten und deren Abfolge als Antwort auf veränderte Umweltbedingungen zu erkennen, erfordert zeitaufgelöste Studien, in denen physiologische (z. B. photosynthetische und respiratorische Ak-



Mitglieder des Forschungsschwerpunktes BioComp bei einem gemeinsamen Treffen mit Kollegen aus der Universität der Großregion ([www.uni-gr.eu](http://www.uni-gr.eu)) im März 2015 in Kaiserslautern (Foto: Dorothea Hemme).

tivität), zytologische (z.B. Zellgröße, -zahl, -morphologie), und molekulare Parameter (z.B. Transkriptom-, Proteom-, Metabolom- und Lipidom-Profile) erfasst werden.

Die Herausforderungen bei diesen sogenannten „top-down“ Systembiologie-Ansätzen sind zweierlei: Zum einen müssen experimentelle Plattformen etabliert werden, um qualitativ hochwertige Hochdurchsatz-Daten zu den molekularen Parametern zu generieren. Eine solche Plattform für die zeitaufgelöste Analyse relativer Veränderungen von mittlerweile ~2.000 Proteinen haben wir bereits in Ausgabe 02 von Systembiologie.de beschrieben (Hemme, D. *et al.*, 2010, Systembiologie.de) und kam in Studien zur Anwendung, in denen die Antworten von *Chlamydomonas* auf Hitzestress (Mühlhaus, T. *et al.*, 2011, Mol. Cell. Proteomics; Hemme, D. *et al.*, 2014, Plant Cell), eine Erhöhung der Lichtintensität (Mettler, T. *et al.*, 2014, Plant Cell), und dem Entzug der Stickstoffquelle (Schmollinger, S. *et al.*, 2014, Plant Cell) analysiert wurden. Zum anderen müssen die wirklich relevanten Informationen aus den großen, sehr komplexen Datensätzen herauskristallisiert werden. Diese sind oft fragmentarisch (es werden bei weitem nicht alle Proteine, Metabolite und Lipide erfasst) und durch technisches und biologisches Rauschen beeinflusst. Eine zu feinkörnige Analyse der Daten kann zur Überinterpretation einzelner Prozesse und damit zur fehlerhaften Identifizierung einer Komponente der Anpassungsantwort führen. Diese Problematik ist auch aus der Statistik und dem maschinellen Lernen bekannt und wird dort als „model overfitting“ bezeichnet. Durch eine zu grobkörnige Analyse der Daten können hingegen Komponenten der Antwort übersehen werden. Daher ist es wichtig, einen Algorithmus zu entwickeln, der die Datenanalyse in der richtigen „Körnigkeit“ vornimmt, um Komponenten der Anpassungsantwort robust identifizieren zu können. Dieser Algorithmus beruht auf einer intelligenten Kombination der Darstellung der Antworten auf den Ebenen funktioneller Ontologien und einzelner Moleküle.

### Steckbrief Forschungsprojekt:

Der Forschungsschwerpunkt **BioComp – Complex Data Analysis in Life Sciences and Biotechnology** wurde im Rahmen der Forschungsinitiative des Landes Rheinland-Pfalz im Januar 2014 gegründet und umfasst 14 Teilprojekte. Die Mitglieder kooperieren interdisziplinär und entwickeln Verfahren hin bis zur Anwendung, um biologische Systeme in ihrer Gesamtheit zu verstehen.



[www.uni-kl.de/biocomp](http://www.uni-kl.de/biocomp)

### Kontakt:



**Prof. Dr. Michael Schroda**  
Molekulare Biotechnologie und Systembiologie  
Technische Universität Kaiserslautern  
[schroda@bio.uni-kl.de](mailto:schroda@bio.uni-kl.de)



**Dr. Dorothea Hemme**  
Molekulare Biotechnologie und Systembiologie  
Technische Universität Kaiserslautern  
[hemme@bio.uni-kl.de](mailto:hemme@bio.uni-kl.de)

[www.bio.uni-kl.de/molekulare-biotechnologie](http://www.bio.uni-kl.de/molekulare-biotechnologie)

# ImmunoQuant: der Wettlauf zwischen virusinfektion und angeborener immunantwort

## Ein interdisziplinärer Forschungsverbund von Virologen und Systembiologen

von Marco Binder, Lars Kaderali, Melanie Rinas, Diana Claußnitzer und Thomas Höfer

Viren verursachen eine große Anzahl von Infektionskrankheiten. Hunderte Millionen Menschen sind weltweit an schweren Virusinfektionen erkrankt, was sowohl menschliches Leid als auch hohe Behandlungskosten für die Gesundheitssysteme verursacht. Um Virusinfektionen abwehren zu können, benötigen wir ein intaktes angeborenes Immunsystem. Ein Hauptmechanismus der antiviralen Immunabwehr ist die Interferon-Response: Virusinfizierte Zellen bilden Botenstoffe der Interferon-Familie, die noch nicht infizierte Zellen warnen und in ihnen antivirale Schutzmechanismen anschalten. Humanpathogene Viren hemmen die Interferon-Response und verursachen schwere akute Infektionen oder chronische Erkrankungen, die zu einer fortschreitenden Schädigung der betroffenen Organe führen können.

Das Dengue-Virus und das Hepatitis-C-Virus (HCV) sind beispielsweise zwei artverwandte Viren, die akute bzw. chronische Erkrankungen hervorrufen. Für das Dengue-Fieber gibt es bisher weder eine spezifische Therapie noch einen Impfstoff. Auch für HCV konnte noch kein wirksamer Impfstoff entwickelt werden; seit kurzem ist jedoch eine effiziente antivirale Therapie verfügbar, die spezifisch auf den Lebenszyklus des Virus zugeschnitten ist.

Das BMBF-geförderte Verbundprojekt ImmunoQuant verfolgt einen integrativen, systembiologischen Ansatz, um den Wettlauf zwischen Virusausbreitung im infizierten Organismus und der protektiven Interferonantwort quantitativ zu charakterisieren. Das daraus resultierende systemische

Verständnis der Interferon-Response soll für die Entwicklung effizienterer Therapien ausgenutzt werden. Um dieses Ziel zu erreichen, arbeiten im ImmunoQuant-Projekt Wissenschaftler unterschiedlichster Fachrichtungen zusammen: Virologen, Systembiologen, Biophysiker, Chemiker und Informatiker. Neben Partnern in Dresden, Magdeburg, Braunschweig und Frankfurt forscht die Mehrzahl von ihnen in Heidelberg; diese räumliche Nähe erleichtert die interdisziplinäre Kooperation.

Gemeinsam untersuchen die Wissenschaftler die angeborene Immunantwort auf molekularer, zellulärer und organismer Ebene. Ein besonderer Schwerpunkt von ImmunoQuant liegt dabei auf dem Einsatz bildgebender Verfahren. Mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie und verwandter Techniken werden die Replikation von Viren, die Produktion der Interferone, die durch sie induzierte Schutzantwort und der durch Viren hervorgerufene Zelltod in lebenden Zellen und Labormäusen beobachtet. Auf der Grundlage dieser Daten werden mathematische Modelle entwickelt, die den „Wettlauf“ zwischen Virusinfektion und angeborener Immunantwort simulieren. Diese theoretischen Untersuchungen geben Aufschluss darüber, welche molekularen Prozesse in der Wirtszelle und beim Virus bestimmen, ob die Immunantwort oder das Virus „als erste durchs Ziel gehen“, also die Infektion entweder abgewehrt wird oder sich im Organismus ausbreitet. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse stimulieren dann wiederum neue Experimente.

Viele der interdisziplinären Kooperationen in ImmunoQuant entwickelten sich bereits während eines Heidelberger Vorgängerprojektes, ViroQuant, das ebenfalls vom BMBF ge-





Mitglieder des Forschungsverbunds ImmunoQuant beim Statusmeeting im April 2015 am BioQuant-Zentrum in Heidelberg (Foto: Ulrike Conrad).

fördert wurde. Die in ViroQuant gewonnenen Erkenntnisse legten nahe, dass die Reaktionen der Wirtszellen auf das Virus außerordentlich variabel sein können und eine Zufallskomponente beinhalten (Rand/Rinas *et al.*, 2012). Eine zentrale Herausforderung für die laufenden Forschungsarbeiten ist es daher zu verstehen, wie sich die sehr heterogenen Einzelzellantworten zu einem kohärenten Bild der Infektionsdynamik im Organismus zusammenfügen. Dazu kommen neben der Mikroskopie auch quantitative biochemische Methoden zum Einsatz, die die zugrundeliegenden molekularen Netzwerke in den Zellen charakterisieren. Diese vielfältigen Daten stellen einen besonderen Anspruch an die mathematische Modellierung: In sogenannten Multiskalenmodellen werden die experimentellen Daten über die molekulare, zelluläre und organismische Ebene integriert.

Um mechanistische Prinzipien herauszuarbeiten, werden sowohl experimentell gut zugängliche Modellsysteme in Labormäusen (z. B. Infektionen mit dem Newcastle Disease Virus) als auch humanpathogenen Viren (Dengue-Virus, Hepatitis-C-Virus) untersucht. Alle diese Viren induzieren eine Interferon-Response und hemmen diese auf verschiedene Weise, um den Wirt erfolgreich zu infizieren. Diese Forschungsarbeiten werden durch Untersuchungen am humanen Immundefizienzvirus-1 (HIV-1) erweitert, für das die Mechanismen der angeborenen Immunantwort bisher noch wenig erforscht sind. Die Forschungsarbeiten in ImmunoQuant zu den Mecha-

nismen der angeborenen Immunantwort gegen Viren sind Teil einer Langzeitstrategie, die darauf zielt, die Dynamik viraler Infektionen und der Immunreaktion quantitativ auf der Ebene des Organismus zu verstehen. Aus der Vielzahl kooperativer ImmunoQuant-Projekte werden im Folgenden zwei Projekte näher vorgestellt.

### Antivirale Signalkaskaden bei der Hepatitis-C-Infektion

Um den Wettlauf zwischen einem infizierenden Virus und den angeborenen Abwehrmechanismen der Zelle besser zu verstehen und letzten Endes möglicherweise auch therapeutisch an der geeignetsten Stelle eingreifen zu können, bedient sich ImmunoQuant eines interdisziplinären Ansatzes: Biologisches Wissen aus der Literatur und eigens für diesen Zweck erhobene experimentelle Daten werden in einem mathematischen Modell zusammengefasst, mit welchem sich die hochkomplexen Vorgänge während einer Virusinfektion simulieren und quantitativ vorhersagen lassen. Um dieses Modell jedoch überhaupt erstellen zu können, muss das Gesamtsystem „Virusinfektion und zelleigene, angeborene Immunantwort“ zuerst einmal auf handhabbare Signalwege und Prozesse heruntergebrochen werden. Zwei solche grundlegenden Teilsysteme sind einerseits die Replikation des Virus in der Wirtszelle

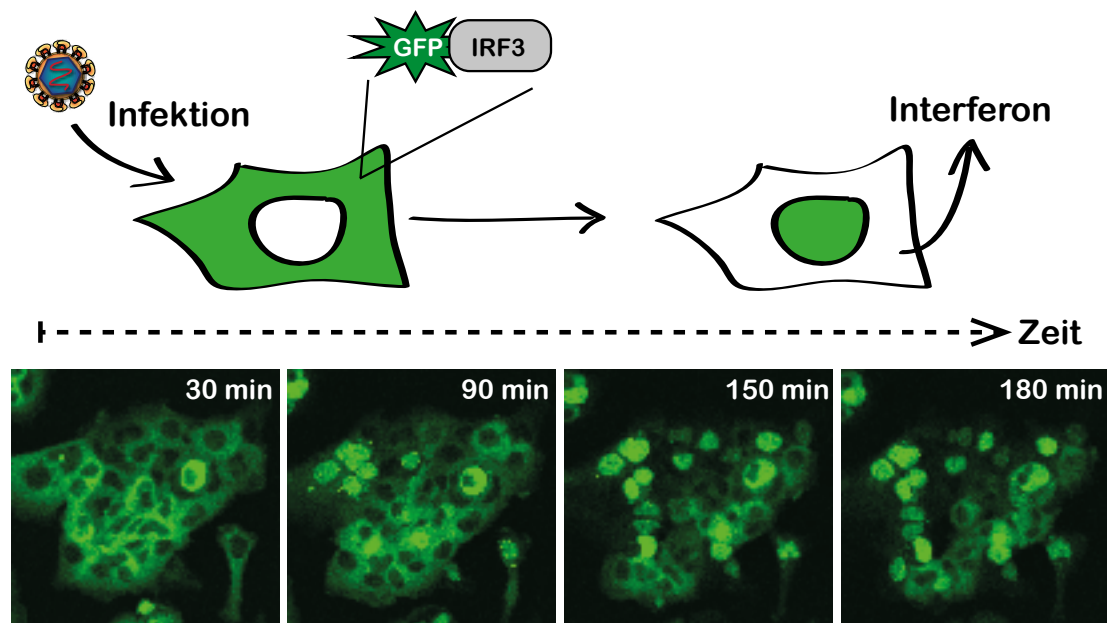


Abbildung 1: Um die Dynamik der antiviralen Antwort von infizierten Zellen zu untersuchen, verwenden die Wissenschaftler ein gentechnisch verändertes Zellsystem. Der zentrale Transkriptionsfaktor dieser intrinsischen Immunantwort, IRF3, wurde hierzu mit dem grün fluoreszierenden Protein (GFP) markiert. Erst nachdem eine Zelle von einem Virus infiziert wurde, führt die RIG-I-Signalkaskade dazu, dass IRF3 phosphoryliert wird und aus dem Zytoplasma in den Zellkern wandert, wo es zur Produktion des antiviralen Botenstoffes Interferon führt. Diese Umverteilung kann mittels Lebendzell-Mikroskopie beobachtet und quantitativ ausgewertet werden (Grafik: Marco Binder).

selbst, sowie der RIG-I / IRF-3-Pfad, der sozusagen das „Frühwarnsystem“ der Zelle darstellt, das verräterische Merkmale des Virus erkennt und die Zelle sowie deren Nachbarn in einen antiviralen Alarmzustand versetzt. Diese beiden Systeme werden im Rahmen von ImmunoQuant von den Gruppen um Lars Kaderali (Technische Universität Dresden) und Marco Binder (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg) bearbeitet, die bereits seit vielen Jahren sehr erfolgreich auf diesem Gebiet zusammenarbeiten.

Im Zuge eines von der Europäischen Union geförderten Vorgängerprojektes (*SysPatho*) konnten Kaderali und Binder bereits ein mathematisches Modell für das klinisch hochrelevante Hepatitis-C-Virus entwickeln und experimentell überprüfen (Binder *et al.*, 2013). Dieses Modell wird nun in ImmunoQuant ausgebaut und vor allem um jene Schnittstellen erweitert, an denen das Virus von seiner Wirtszelle abhängt und über die es darum potentiell den antiviralen Abwehrmechanismen der Zelle ausgesetzt ist. Hierzu werden in Binders Labor HCV replizierende Zellkulturen mit definierten Mengen von Interferon behandelt, jener Substanz, die von Virusinfizierten Zellen ausgeschüttet wird und die das antivirale Programm startet. Mit hoher Sensitivität und Zeitauflösung wird dann gemessen, wie sich die Aktivierung der antiviralen Abwehr über die Zeit auf die HCV-Replikation auswirkt; das

mathematische Modell erlaubt hierbei Rückschlüsse auf die exakten Einzelschritte der Virusvermehrung, die durch das Interferon-System gehemmt werden.

Dieses Modell des viralen Lebenszyklus wird komplementiert durch eine mathematische Beschreibung der Interferon-Produktion. Die Signalkaskade des angeborenen Immunsystems, die die Produktion und Sekretion von Interferon auslöst, ist der RIG-I- / IRF-3-Signalweg, an dessen Anfang die Erkennung des viralen RNA-Genoms steht. Wie hierbei der Sensor, das RIG-I-Molekül, zwischen zelleigener und zellfremder RNA unterscheiden kann, war bereits in früheren Studien in Binders Arbeitsgruppe Forschungsgegenstand (Binder *et al.*, 2011). Diese RNA-Erkennung stellt nun auch im mathematischen Modell des Signalweges den wichtigen ersten Schritt dar. Dazu wird im Modell zunächst eine vereinfachte Signalkette zugrunde gelegt, mit Hilfe derer jedoch bereits quantitativ und dynamisch die Aktivierung der zellulären antiviralen Abwehrmechanismen, einschließlich der Produktion und Sekretion von Interferon, vorhergesagt werden kann (Abb. 1). Im weiteren Projektverlauf werden dann nach und nach weitere, für die Regulation der Signalkaskade wichtige Zwischenschritte in das Modell integriert, indem experimentell hochspezifisch einzelne Protein-Protein-Interaktionen entlang des Signalweges zeitaufgelöst charakterisiert werden.

Als Ziel innerhalb des ImmunoQuant-Projekts sollen dann schließlich beide Module, viraler Lebenszyklus und angeborene Immunantwort, miteinander verbunden und zu einem größeren, umfassenden Modell zusammengefasst werden. Kritisch wird dabei sein, dass die gegenseitigen Abhängigkeiten korrekt wiedergegeben werden: Der „Output“ des Virus-Modells, also die Menge an neu-synthetisierter Virus-RNA über die Zeit, wird als „Input“ für das Immun-Modell verwendet werden. Dieses wiederum sagt die Dynamik der Produktion antiviraler Botenstoffe, vor allem Interferon, voraus, deren Konzentration schließlich wieder als negativer Faktor in das Modell der Virusreplikation eingehen muss. Darüberhinaus hat das Virus auch Mechanismen, um aktiv der Immunantwort entgegenzuwirken: Ein im Virusgenom kodiertes Enzym, die Protease NS3/4A, kann in der Zelle ein zentrales Signalmolekül des RIG-I-Pfades (Cardif / MAVS) spalten und damit zerstören (Meylan *et al.*, 2005). Dieser aktive Schutzmechanismus des Virus kann ebenfalls in den Modellen implementiert werden, da sowohl die Menge an viralen Proteinen (inkl. NS3/4A), als auch die Abhängigkeit des RIG-I / IRF3-Pfades von der verfügbaren Menge an MAVS vorhergesagt werden kann.

Letztlich wird das kombinierte Modell helfen, die komplizierten gegenseitigen Abhängigkeiten des Virus und der zellulären Immunantwort besser zu verstehen und einen Einblick in die zugrundeliegenden Mechanismen erlauben, die darüber entscheiden, welche Seite – Virus oder Immunsystem – letztendlich den Wettlauf für sich entscheiden kann. Binder und Kaderali hoffen, die Forschung damit einen großen Schritt auf dem Weg zum Verständnis weiterzubringen, weshalb die meisten viralen Infekte innerhalb einer Woche ausgestanden sind, während es manche Viren (wie beispielsweise HCV) schaffen, das körpereigene Abwehrsystem zu umgehen und eine jahre- oder gar jahrzehntelange chronische Infektion zu verursachen.

## Ein frühes Zeitfenster für die Eindämmung von Dengue-Viren

Rund die Hälfte der Weltbevölkerung lebt in vorwiegend tropischen und subtropischen Regionen, in denen Moskitos das humane Dengue-Virus übertragen. Jedes Jahr werden etwa 390 Millionen Menschen mit dem Dengue-Virus infiziert, wobei neben einem asymptomatischen Verlauf ein grippe-ähnliches Dengue-Fieber einsetzen kann, welches in ~500 000 Fällen/Jahr lebensbedrohlich verläuft. Da weder ein geprüfter Impfstoff noch eine antivirale Therapie zur Verfügung stehen, gehören Dengue-Infektionen zu den globalen Gesundheitsproblemen.

Nach der Infektion einer Wirtszelle aktiviert das Dengue-Virus die Produktion von Interferonen und versucht jedoch gleichzeitig die Reaktion der Zellen auf Interferone zu verhindern. Wissenschaftler um Ralf Bartenschlager an der Universität Heidelberg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum konnten jedoch zeigen, dass sich das Dengue-Virus in Zellen, die Interferonsignale erhalten haben, nicht vermehren kann. Es ist daher ein Rätsel, wie es dem Dengue-Virus gelingt, Menschen mit intaktem Interferonsystem zu infizieren.

Um die Dynamik des Wettlaufs zwischen dem sich vermehrenden Dengue-Virus und der antiviralen Interferonabwehr zu verstehen, kooperiert die AG Bartenschlager mit der AG von Thomas Höfer am Deutschen Krebsforschungszentrum. Hierzu entwickelten die Forscher erstmals ein Lebendzell-Mikroskopie-System, welches es erlaubt, die Replikation sowie Ausbreitung eines fluoreszenzmarkierten Dengue-Virus und die Induktion der Interferon-Antwort anhand von fluoreszierenden Reporterproteinen gleichzeitig zu beobachten

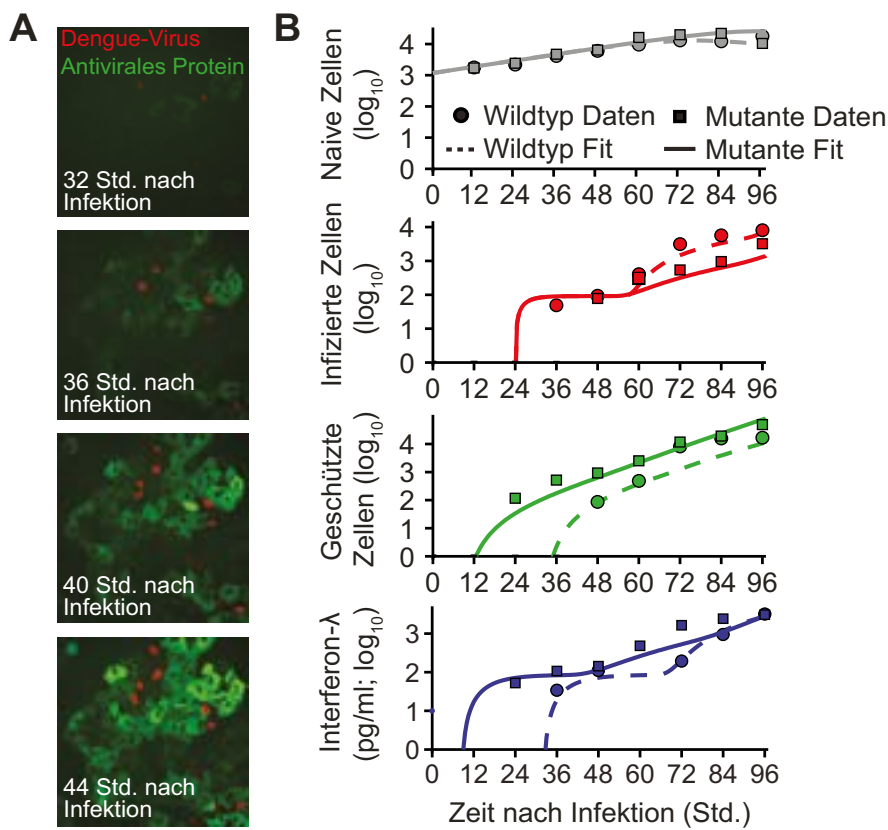


Abbildung 2: Einzelzellanalyse und datengesteuerte Modellierung zur Erforschung des Wettlaufs zwischen der Ausbreitung von Dengue-Viren und der antiviralen Interferonantwort (Grafik: Bianca Schmid, Melanie Rinas).

(Abb. 2A). Diese Echtzeitanalyse verdeutlicht, dass Einzelzellen äußerst zufällig auf das sezernierte Interferon reagieren und, dass eine ausbleibende Antwort die Virusausbreitung in nicht-geschützten Zellen fördert. Um herauszufinden, welche Komponenten des Interferon-Systems die Virusvermehrung entscheidend beeinflussen können, verglichen die Forscher die Infektionsdynamik des Dengue-Virus-Wildtyps mit der eines Impfstoffkandidaten, nämlich eines mutierten Dengue-Virus. Quantitative Daten über den Vergleich zwischen der Infektionskinetik des Wildtyps und der Mutante zeigen, dass das mutierte Virus eine viel stärkere angeborene Immunreaktion hervorruft und sich kaum vermehrt (Abb. 2B).

Auf der Grundlage dieser kinetischen Daten entwickelten die Wissenschaftler ein mathematisches Modell, um den zeitlichen Zusammenhang zwischen der Virusreplikation, der Virusproduktion und der Interferon-Ausschüttung genauer zu analysieren. Die Anpassung der Modellparameter an die Daten (Abb. 2B) ergab, dass die Bildung von Interferon nach Infektion mit dem Wildtyp-Virus nahezu zeitgleich mit Freisetzung neuer Viren durch infizierte Zellen einsetzt – ein wichtiges Indiz dafür, dass die Immunantwort zu spät kommt, um die Ausbreitung des Virus zu verhindern. Hingegen se-

zernieren Zellen, die von der Virusmutante infiziert wurden, bereits zu einem viel früheren Zeitpunkt Interferon. Dieses Ergebnis bestätigt, dass sich die Mutante für einen Impfstoff eignen könnte. Sie ruft eine starke Immunreaktion hervor, die die Infektion schon in den Anfangsstadien eindämmen kann.

Wie genau verhindert jedoch die frühe Interferonausschüttung die Virusausbreitung? Dazu führten die Wissenschaftler zunächst Simulationen ihres mathematischen Modells durch. Überraschenderweise zeigte sich dabei, dass die Schutzfunktion von Interferon auf noch nicht infizierte Zellen nur eine sehr geringe Wirkung auf die Ausbreitung des Dengue-Virus hat. Diese Modellvorhersage konnte anschließend durch Validierungsexperimente bestätigt werden. Die Schutzfunktion des Interferons vor einer Ausbreitung der Dengue-Infektion betrifft in erster Linie bereits infizierte Zellen. Die Wissenschaftler fanden heraus, dass Wirtszellen in der Anfangsphase der Infektion für die antivirale Wirkung von Interferon noch empfänglich sind, während diese Wirkung später durch das Dengue-Virus unterbunden wird. Um dieses antivirale Zeitintervall genauer zu ermitteln, wollen die Forscher nun die Stadien des Replikationszyklus des Dengue-Virus genauer untersuchen.

---

## Referenzen:

Binder M, Eberle F, Seitz S, Mücke N, Hüber CM, Kiani N, Kaderali L, Lohmann V, Dalpke A, Bartenschlager R. (2011). Molecular mechanism of signal perception and integration by the innate immune sensor retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I). *Journal of Biological Chemistry* 286, 27278-27287.

Binder M, Sulaimanov N, Clausnitzer D, Schulze M, Hüber CM, Lenz SM, Schlöder JP, Trippler M, Bartenschlager R, Lohmann V, Kaderali L (2013). Replication vesicles are load- and choke-points in the hepatitis C virus lifecycle. *PLoS Pathogens* 9:e1003561.

Meylan E, Curran J, Hofmann K, Moradpour D, Binder M, Bartenschlager R, Tschopp J (2005). Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature* 437, 1167-1172.

Rand U, Rinas M, Schwerk J, Nöhren G, Kröger A, Kály-Kullai K, Flossdorf M, Hauser H, Höfer T and Köster M (2012). Multi-layered stochasticity and paracrine signal propagation shape the type-I interferon response. *Molecular Systems Biology* 8:584.



---

## Kontakt:



### Dr. Marco Binder

Forschungsgruppe Dynamik der  
Virusreplikation und der angeborenen  
antiviralen Immunantwort  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Heidelberg  
m.binder@dkfz.de



### Prof. Dr. Thomas Höfer

Abteilung für Theoretische Systembiologie  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Heidelberg  
t.hoefer@dkfz.de



### Prof. Dr. Lars Kaderali

AG Statistische Bioinformatik und  
Systembiologie  
Institut für medizinische Informatik und  
Biometrie  
Technische Universität Dresden  
lars.kaderali@tu-dresden.de



### Melanie Rinas

Abteilung für Theoretische Systembiologie  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Heidelberg  
m.rinas@dkfz.de



### Dr. Diana Clausnitzer

AG Statistische Bioinformatik und  
Systembiologie  
Institut für medizinische Informatik und  
Biometrie  
Technische Universität Dresden  
diana.clausnitzer@tu-dresden.de

# events

## 10th International Conference on Genomics (ICG-10) 23. – 25. Oktober 2015, Shenzhen, China

Die ICG-Konferenz ist eine der wichtigsten, jährlich stattfindenden Veranstaltungen rund um das Thema der omics-Forschung. ICG-10 feiert sein 10-jähriges Jubiläum in Shenzhen, China mit Vorträgen von herausragenden, internationalen Wissenschaftlern aus allen omics-Bereichen einschließlich Einzelmolekül-Analyse, Genom-Editing, synthetische Genomik, Phenotyping, Bioinformatik und der Frage nach dem Umgang mit den umfangreichen Analysen der kontinuierlich wachsenden Big Data Sets. Daraus ergeben sich auch Diskussionen zu Bioethik und sozialen Implikationen, die immer mehr an Bedeutung gewinnen. Die Veranstaltung möchte den Beginn einer neuen Ära markieren, wie omics-Forschung zu besseren Krankheitsbehandlungen verhelfen und die Gesundheit in den kommenden zehn Jahren fördern kann.

Mehr Informationen und Anmeldung unter:

[www.icg-10.org](http://www.icg-10.org)

## 3rd International Systems Biomedicine Symposium „Big Data in Health Care“ – Challenges, Innovations and Implementation

28. – 29. Oktober 2015, Luxembourg

Das Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) und die EuroBioForum Foundation veranstalten gemeinsam das dritte internationale Systems Biomedicine Symposium in Luxembourg. Das Symposium möchte Experten aus Wissenschaft, Industrie, Klinik, Politik und Patientenorganisationen aus dem Fachbereich „Big Data in Health Care“ an einen Tisch bringen, um sich über neueste Technologien und wissenschaftliche Erkenntnisse auszutauschen.

Die Veranstaltung findet am 28. und 29. Oktober im Hôtel Légère in Luxembourg-Munsbach statt.

Mehr Informationen zu Programm und Registrierung finden sich unter:

<http://bigdata2015.uni.lu/eng>



The image is a promotional poster for the 3rd International Systems Biomedicine Symposium. It has a blue background with several white circular callouts. At the top left is the LCSB logo (Luxembourg Centre for Systems Biomedicine), and at the top right is the EuroBioForum logo. The central callout contains the text '3rd International Systems Biomedicine Symposium' and '„Big Data in Health Care“' in red. Below this, another callout specifies the dates '28-29 October 2015' and the location 'Luxembourg'. At the bottom right, a callout says 'Save the date'.



JACOBS  
UNIVERSITY



WE Heraeus Physics School

# The Physics Behind Systems Biology



This WE Heraeus Physics School is open to graduate students, PhD students and post-doctoral researchers. We want to explore the Physics foundations of Systems Biology and show how this novel discipline stands on a basis paved by physical principles. Core topics are complex networks, robustness of biological processes, methods of mathematical modeling, synchronization and cellular rhythms.

## Confirmed Speakers

**Reka Albert**, Pennsylvania State University, Pennsylvania, USA

**Stefan Bornholdt**, Universität Bremen, Germany

**Thilo Gross**, University of Bristol, UK

**Shlomo Havlin**, Bar-Ilan University, Tel Aviv, Israel

**Hanspeter Herzel**, Humboldt Universität Berlin, Germany

**Thomas Höfer**, DKFZ, Heidelberg, Germany

**Heinz Koeppel**, TU Darmstadt, Germany

**Michael Lässig**, Universität Köln, Germany

**Annick Lesne**, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

**Karsten Kruse**, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Germany

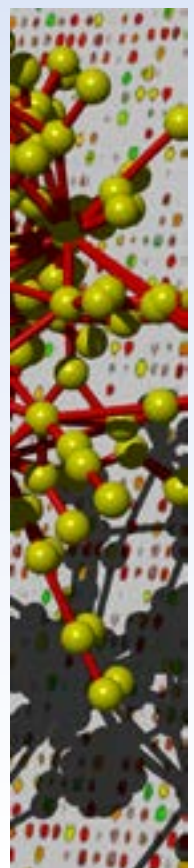
**Kim Sneppen**, Niels Bohr Institute, Copenhagen, Denmark

Further information <http://physsysbio2015.user.jacobs-university.de/>

## Organizers

Marc-Thorsten Hütt, Jacobs University Bremen,  
Nicole Radde, University of Stuttgart

Funded by the Wilhelm und Else Heraeus Foundation



## Konferenzbericht

### 7th International Conference on Systems Biology of Human Disease – SBHD 2014

17. - 19. Juni 2014, Boston, USA

#### DIE ANWENDUNG VON SYSTEMBIOLOGIE BEI KREBS, IMMUNOLOGIE UND INFEKTIONS-KRANKHEITEN

von Kelvin A. Janes und Chun-Chao Wang

**Bei der jährlich stattfindenden, internationalen Conference on Systems Biology of Human Disease (SBHD) trafen sich im Sommer 2014 mehr als 250 Wissenschaftler in der Harvard Medical School in Boston. Die ursprünglich von Systembiologie-Arbeitsgruppen aus Heidelberg und Boston ins Leben gerufene Konferenz ist mittlerweile zu einem wichtigen Treffpunkt für diejenigen Wissenschaftler geworden, die krankheitsrelevante Forschung auf systembiologischer Ebene untersuchen. Die übersichtliche Größe dieser Veranstaltung macht die SBHD zu einem dieser wichtigen Zusammenkünfte, bei denen fünf, sechs neue Freunde gewonnen werden können und gleichzeitig die Verbindung zu 15 Altbekannten aufgenommen werden kann.**

Die SBHD hat sich der Systembiologie verschrieben, einem Forschungsfeld, das zwar nicht mehr in den Kinderschuhen steckt, aber trotzdem noch einen weiten Weg zu gehen hat. Systembiologie, der „Teenager“ der Biowissenschaften, sehnt sich schon lange nicht mehr nach der Anerkennung seiner Eltern (Molekularbiologie und Mathematik/Computerwissenschaften). Trotzdem kann sie ohne diese noch nicht auf eigenen Beinen stehen. Und wie wirkliche Teenager rennen einige Systembiologen gerne mal der neuesten Mode nach (Stichwort: „Zelluläre Heterogenität“), wohingegen andere völlig aus dem Rahmen fallen (Stichwort: „Interaction Hairballs“).

Glücklicherweise ist die Systembiologie bisher ohne große Schäden durch ihre Jugendjahre gekommen: Minimale Cliquenhaftigkeit gibt es natürlich, trotzdem steht die gute wissenschaftliche Arbeit an vorderster Stelle. Während der Konferenz bestand die Möglichkeit, den Vorträgen von Forschern vieler Fachrich-

tungen zu lauschen, die alle mit der Systembiologie in verschiedener Weise verbunden sind: Zellbiologen, Bio-Ingenieure, Genetiker, Theoretiker, Technologen, Bioinformatiker, ja sogar Mikrobiologen, die sich gegenüber den Vorgehensweisen der Systembiologie außerhalb ihrer Modell-Organismen bisher wesentlich langsamer geöffnet haben.

#### Heterogenität auf dem zellulären Level

Das Thema der Heterogenität durchdrang die Konferenz so sehr, dass man hätte meinen können, „SBHD“ stünde für „Single-cell Biology and Human Disease“. Dass Heterogenität ein Riesenthema ist, ist natürlich verständlich – jeder der mal durch ein Mikroskop geschaut hat, weiß, dass eigentlich keine Zelle wie die andere aussieht. Aber wissen wir, wie verschieden sie wirklich sind? Diese Frage stellte sich Chris Bakal (Institute of Cancer Research, London) im Hinblick auf die Zellform und ihren Einfluss auf deren intrazelluläre Signalwege. Bakal analysierte vor allem den NF- $\kappa$ B-Signalweg. Dabei fand er heraus, dass die stärksten *Responder* in einer Zellpopulation eher kernförmig sind, verglichen mit der durchschnittlichen Zellform. Die Zelldichte spielt offensichtlich auch eine wichtige Rolle: So zeigen beispielsweise Zellen, die sich an vorderster Front eines sich bewegenden Zellkollektivs befinden, eine vergleichsweise hohe NF- $\kappa$ B-Aktivierung nach Stimulierung mit dem Tumor Nekrose Faktor (TNF).

Nicht weniger beeindruckend waren die von John Albeck (UC Davis, USA) vorgestellten *live-cell* Beispiele von Heterogenität: Mit Hilfe von Förster-Resonanz-Energie-Transfer (FRET)-Reportern der Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) und der 5'AMP-activated Protein Kinase (AMPK) zeigte er anhand von *time-lapse*-Videos, wie sich die Reaktionen individueller Zellen auf einen externen Stimulus qualitativ von der Reaktion des Durchschnitt der Population unterscheiden können. Dabei wurden entstehende Aktivitätspulse über viele Stunden beobachtet, die sich je nach Sensor und Perturbation zeitlich unterschieden. Um zu verstehen, wie Zellen diese Pulse interpretieren, benötigt man Computermodelle, die die Daten aus Signalling, Genexpression und post-translationalen Modifikationen von Genprodukten kombinieren.

FRET-basierte Indikatoren für Kinaseaktivität können für mehrfarbige Anwendungen problematisch sein, ebenso wie für Kinasen mit einer schnellen Deaktivierungskinetik. Mit dieser



Fragestellung beschäftigten sich Sabrina Spencer (University of Colorado Boulder, USA) und Markus Covert (Stanford University, USA). Sie stellten unabhängige Designs von einfarbigen Sensoren vor, die die Kinaseaktivität durch Lokalisierung sichtbar machen. Der Trick hierbei ist, dass man Substrate sowohl mit einer Nuclear-Localization-Sequenz als auch mit einer –Exportsequenz versieht; dabei ist eine Sequenz wirkungsvoller als die andere. Die Phosphorylierung unterbricht dann diese Sequenz und bewirkt, dass sich die Position des Reporters verändert. Spencer kreierte einen solchen Reporter für die Cyclin-abhängige Kinase 2, um die Zellteilung bei ihrer Entscheidung Proliferation-vs-Ruhephase zu untersuchen. Dabei entdeckte sie einen neuen Kontrollpunkt in der G<sub>2</sub>-Phase, der den Forschern der „starve-and-feed“-Experimente vor 40 Jahren entgangen war. Covert benutzte die Idee der *kinase translocation reporters* (KTRs) in einem erweiterten Kontext für Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPKs). Als Proof-of-Concept zeigte er, dass Multiplexing von einfarbigen KTRs möglich ist. Hierfür verfolgte er die Aktivität von drei Kinasen gleichzeitig (ERK, c-jun N-terminal Kinase (JKN) und p38) in einer einzelnen Zelle. Die KTRs zeigten dabei eine bessere Reversibilität als die üblichen FRET-Reporter, was nahelegt, dass die neuen Sensoren für Signalwege, die schnell deaktiviert werden, wesentlich besser geeignet sein könnten.

Bernd Bodenmiller (University of Zürich, Schweiz) benutzte Massenzytometrie, um statische Bildaufnahmen noch umfassender zu analysieren. Dafür färbte er Gewebeschnitte mit Schwermetallen und verdampfte die Schnitte mit einem UV-Laser, bevor die freigesetzten Metalle per Massenzytometrie detektiert wurden. Aktuell versucht er damit, Intermediatzustände während des Überangs vom epithelialen zum mesenchymalen Zustand von Brustkrebszellen zu untersuchen. Die Sensitivität dieser sogenannten *Imaging Mass Cytometry* sollte sich mit der Weiterentwicklung dieser neuen Methode Schritt für Schritt erhöhen. Für seine Arbeiten erhielt Bernd Bodenmiller im Rahmen der SBHD 2014 den von Chroma Technology Corp. zum ersten Mal ausgelobten Anne Heidenthal-Preis.

### Immunzellen und Zytokin-Signalling

Ein anderes wiederkehrendes Thema bei der SBHD 2014 war die systemische Analyse des Immunsystems und der zirkulierenden Zytokine. Herausragende Vorträge über immunologische



Postersession der SBHD 2014 in der großzügigen Halle des Joseph B. Martin Conference Centers der Harvard Medical School in Boston (Foto: C. Bird).

Heterogenität gab es von Kathryn Miller-Jensen (Yale University, USA) und Grégoire Altan-Bonnet (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA) über das Verhalten individueller myeloider und lymphoider Effektorzellen. Miller-Jensen berichtete über die Kaskade von parakrinen Faktoren, die durch Lipopolysaccharide in Monozyten und Makrophagen ausgelöst wird. Mit Hilfe von Nanowell-Chips detektierte sie die Zytokin-Profile von individuellen Zellen und verglich diese mit den Sekretionsmustern der gesamten Population, der diese Zellen entstammten. Die Profile einiger Spät-Phase-Zytokine – wie beispielsweise Interleukin-6, Interleukin-10 und dem Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor – scheinen populationspezifische Eigenschaften zu sein, die nicht durch die kumulierte Summe von individuellen Profilen individuell untersuchter Zellen nachvollzogen werden konnte. Obwohl sich Miller-Jensen in ihrer Arbeit auf bakterielle Stimuli fokussiert hat, können diese Ergebnisse auch relevant für solide Tumore und Arteriosklerose sein, da hier ebenfalls Ansammlungen von Makrophagen beobachtet werden können.

Altan-Bonnet konzentriert sich bei seiner Forschung auf den Übergang zwischen Immun- und Krebsbiologie. Hierbei untersuchte er rezeptornahen Signalwege von transformierten B-Zellen bei Chronisch Lymphatischer Leukämie (B-CLL). Beim Vergleich zwischen dem Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Signalling von B-CLL mit dem der B-Zellen von gesunden Spendern fand er heraus, dass es nach Inhibierung der Tyrosin-Phosphatasen für B-CLL-Zellen bei verschiedenen Ausgangszuständen zu zwei verschiedenen Folgezuständen kommen kann. Altan-Bonnet verband diese dynamisch-systemischen Eigenschaften von B-CLL-Zellen mit dem abweichenden B-Zell-Rezeptor-Clustering, aus der Kooperativität und eine „Sattel-Knoten-Verzweigung“ im Netzwerk entsteht.

Dieser Mechanismus gibt potenziell Erklärung darüber, warum B-CLL-Zellen negativer Selektion entkommen. Die Bimodalität könnte wiederum verwendet werden, um B-CLL-Patienten mit erhöhter Sensitivität diagnostisch einzustufen zu können.

Natürlich findet gute Systembiologie auch auf Blutzellebene und deren Signalwegen statt: Ursula Klingmüller (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg) untersuchte die potenzielle Gefahr einer Erythropoietin (Epo)-Therapie für die Behandlung von Anämie bei Lungenkrebspatienten, die eine Chemotherapie erhalten. Durch Kombination von Modelling mit der Entwicklung von Assays zeigte Klingmüller, dass nicht alle Epo-Varianten die gleiche Bioaktivität gegenüber nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und erythroiden Vorläuferzellen aufweisen. Das deutet darauf hin, dass sich manche Epo-Varianten besser zur Behandlung von Chemotherapie-induzierter Anämie eignen als andere.

*Cytokine Crosstalk* war für Douglas Lauffenburger (Massachusetts Institute of Technology, USA) eine wichtige Motivation für seine systembiologische Arbeit an Endometriose. Durch Monitoring des Zytokin-Profiles in der Bauchflüssigkeit von betroffenen Frauen zeigte Lauffenburger, wie man auf die Zytokin-sekretierenden und -aufnehmenden Zellen rückschließen kann. Diese Analyse deutet auf die Existenz einer Makrophagen-Hyperaktivität und JNK-Signalling in solchen Endometriose-Patientinnen hin, die Zytokin-Profile aufweisen, die mit besonderen Schmerzen in Verbindung gebracht werden, und verdeutlicht außerdem die praktischen Limitierungen, die beachtet werden müssen, wenn man Systembiologie mit klinischen Material kombiniert.

### Infektionskrankheiten

Zu guter Letzt hatte auch die Bakteriologie von Infektionskrankheiten ihren Auftritt bei der SBHD 2014. Signalwegs- und Netzwerkmodelle sind hier noch vergleichsweise unterentwickelt. Das hängt damit zusammen, dass die meisten Gene noch nicht detailliert in ihrer Funktion charakterisiert wurden und es noch nicht einmal klar ist, welche dieser Gene unter welchen Bedingungen essentiell wichtig sind. Christopher Sasseti (University of Massachusetts Medical School, USA) und Tim von Opijnen (Boston College, USA) gingen dieser Fragestellung auf genetischer Ebene auf den Grund. Sie benutzten Insertions-Mutagenese, um nachzuweisen, welche Gene in welchen Zuständen für die Bakterien

*Mycobacterium tuberculosis* und *Streptococcus pneumoniae* essentiell wichtig sind. Dafür setzten sie die Organismen verschiedenen externen Stimuli aus, wie beispielsweise unterschiedlichen Nährstoffen und Stressfaktoren.

Krankheitserreger sind vielseitig und haben mehr als nur ein Netzwerk, um sich an verschiedene Wachstumsbedingungen anpassen können. Eine systembiologische Analyse der Hemmung dieser Netzwerke kann eventuell aufdecken, ob Bakterien in bestimmten Netzwerkkonfigurationen festgehalten werden können, um so eine Infektion ausmerzen zu können.

### Abschließende Bemerkungen

Trotz aller großartiger Vorträge der SBHD 2014 kam doch eine Sache erstaunlich zu kurz: So war beispielsweise unser Vortrag neben dem von Luis Serrano (Center for Genomic Regulation, Barcelona, Spanien) der einzige, der Ergebnisse mit quantitativen Immunoblots zeigte; fast so, als hätte die Systembiologie einen ihrer Eltern verstoßen! Dabei zeigte vor allem Serrano sehr anschaulich, dass Immunoblots sehr robust für absolute Proteinquantifikation sind – wesentlich robuster als die Quantifizierung mit dem Multiple Reaction Monitoring, einer auf Massenspektrometrie beruhenden Methode, die momentan groß in Mode ist.

Dabei ist doch die Vermischung von IT-basierten Methoden mit den guten alten experimentellen Versuchen so wichtig! Aber wie Teenager wollen wir nichts anderes, als in einem schnellen Sportwagen davonzurasen. Dabei vergessen wir allerdings, dass wir immer noch unsere altbewährten Beine benötigen, um überhaupt bis zur Fahrertür zu kommen.

*Aus dem Englischen übersetzt von Benjamin Kachel.*

**Originalartikel:** Janes and Wang: Bringing systems biology to cancer, immunology and infectious disease. *Genome Biology* 2014, 15:407.

**Die 8. SBHD-Konferenz findet vom 6.-8. Juli 2015 am DKFZ in Heidelberg statt.**  
Mehr Informationen auf Seite 4 in diesem Heft und unter [www.sbhd2015.org](http://www.sbhd2015.org).

workshop on

# Reproducible and Citable Data and Models

Rostock-Warnemünde  
September 14-16 2015

“

Bring your model, make it reproducible.  
Bring your data, make it citable.

”



<http://bit.ly/dcite>

**NEW DATE AND LOCATION**

**The 16<sup>th</sup> International  
Conference on  
Systems Biology**

**ICSB-2015 Singapore**

**23 - 24 November @ Biopolis**

**25 - 26 November, Workshops/Tutorials  
@ Fusionopolis**

For details: <http://www.2015icsb.com/>

Jointly organized by

**Agency for Science, Technology and Research (A\*STAR), Singapore  
Japan Science and Technology Agency (JST)**

# news

ERACoSysMed – Europäische Forschungs- und Entwicklungsförderung zur Implementierung systembiologischer Herangehensweisen in die medizinische Forschung und Praxis



Das erste systemmedizinisch orientierte ERA-Netz „ERACoSysMed“ hat im Januar 2015 unter dem Forschungsrahmenprogramm Horizon2020 der Europäischen Kommission seine Arbeit aufgenommen. Ziel des ERACoSysMed-Konsortiums aus 14 europäischen Förderorganisationen ist die Entwicklung einer gemeinsamen Agenda zur gezielten Förderung der Forschung und Entwicklung innerhalb der Systemmedizin.

Die Systemmedizin ist eng mit dem Forschungsgebiet der Systembiologie verknüpft. Sie verwendet die in der Systembiologie entwickelte Methodik und die gewonnenen Erkenntnisse über komplexe biologische Vorgänge mit aktuellen Fragestellungen der medizinischen Forschung und Praxis. Durch die Verknüpfung moderner „-omics“-Technologien mit mathematischer Modellierung und Simulation können neue, effektive und maßgeschneiderte Behandlungskonzepte entworfen werden. Unter aktiver Einbeziehung des Patienten sollen diese Konzepte genutzt werden, um spezifische Früherkennung und Prävention zu ermöglichen oder eine maßgeschneiderte Medikamentenentwicklung zu verwirklichen. Ein mittel- bis langfristiges Ziel der Implementierung systembiologischer Herangehensweisen in die klassische Medizin ist ein Paradigmenwechsel, dessen Vorzeichen personalisiert, präventiv, prädiktiv und partizipierend (4P-Medizin) sind.

Basierend auf der strategischen „Roadmap“ zur Implementierung der Systemmedizin in Europa, die von der Koordinierungsmaßnahme „CASyM“ publiziert wurde ([www.casym.eu](http://www.casym.eu)), hat sich ERACoSysMed die folgenden Ziele gesetzt: (I) Die Wei-

terentwicklung einer starken europäischen wissenschaftlichen Gemeinschaft in diesem Gebiet, (II) die Bildung eines Netzwerks europäischer Förderorganisationen, sowie (III) die Veröffentlichung transnationaler Förderbekanntmachungen. Innerhalb der fünfjährigen Laufzeit von ERACoSysMed sind drei Förderbekanntmachungen (Joint Transnational Calls) geplant. Die erste Förderbekanntmachung wird dabei im Rahmen des ERA-NET Cofund Modells von der europäischen Kommission mit zusätzlichen Geldern unterstützt.

Mit dem ersten Cofund Call, der Mitte Februar 2015 zeitgleich in allen Partnerländern publiziert wurde, sollen gezielt Forschungsprojekte gefördert werden, die den sozioökonomischen Nutzen des systemmedizinischen Ansatzes anhand konkreter klinischer Fragestellungen belegen. Bei diesen sogenannten Demonstrator-Projekten wird großen Wert auf die Entwicklung neuer Konzepte für die 4P-Medizin gelegt, wobei die Integration biomedizinischer Daten und mathematischer Modelle aus der Systembiologie eine Schlüsselrolle spielen. Die Begutachtung der nationalen Projektanträge wird mittels eines zweistufigen Verfahrens erfolgen, wobei die ersten Projekte mit einer Laufzeit von drei Jahren im ersten Quartal 2016 starten sollen.

## ERACoSysMed Steckbrief

- 🚩 **Titel:** ERACoSysMed – Collaboration on systems medicine funding to promote the implementation of systems biology approaches in clinical research and medical practice
- 🚩 **Laufzeit:** Januar 2015 – Dezember 2019
- 🚩 **Konsortium:** 14 Förderorganisationen aus 13 europäischen Ländern
- 🚩 **Koordination:** Forschungszentrum Jülich GmbH, Projektträger Jülich (PtJ)
- 🚩 **Budget:** ca. 12,5 Mio € (1. Cofund Call)
- 🚩 **Homepage:** [www.eracosysmed.eu](http://www.eracosysmed.eu)

## Kontakt:

**Dr. G. Miczka**

Tel: +49-2461-612716, Email: [g.miczka@fz-juelich.de](mailto:g.miczka@fz-juelich.de)

**Dr. M. Kirschner**

Tel: 49-2461-616863, Email: [m.kirschner@fz-juelich.de](mailto:m.kirschner@fz-juelich.de)

### Krebsgene bedienen sich fremder Verstärker

Medulloblastome sind die häufigsten bösartigen Hirntumoren bei Kindern. Rätselhaft war bisher, warum Medulloblastome trotz weniger Mutationen in wachstumsfördernden Genen ein besonders aggressives Verhalten zeigen. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum fanden nun gemeinsam mit einem internationalen Kollegenteam heraus, dass bei einer besonders bösartigen Gruppe der Medulloblastome die Krebsgene meist nicht in ihrem genetischen Code verändert sind, sondern vielmehr stärker abgelesen werden. Verantwortlich dafür sind bislang unbekannte Steuermechanismen, indem sich die Krebsgene fremde Verstärker kapern.

Als Teil des Internationalen Krebskonsortiums ICGC ([www.icgc.org](http://www.icgc.org)) analysieren Forscher im PedBrain-Tumor Forschungsverbund systematisch alle Erbgutveränderungen kindlicher Hirntumoren, um dabei Zielstrukturen für neue Behandlungen zu entdecken. Laut dem Koordinator Prof. Dr. Peter Lichter (DKFZ) waren bei einer besonders aggressiven und schwierig zu behandelnden Tumorgruppe der Medulloblastome kaum charakteristische Erbgutveränderungen bekannt, die das Tumorstadium antreiben und sich als Zielstruktur für die Entwicklung von Medikamenten eignen könnten.



MRT-Aufnahme eines Medulloblastoms  
© Hellerhoff, Wikimedia Commons

Dr. Paul Northcott und Kollegen gelang es jedoch, bei diesen besonders aggressiven Arten der Medulloblastome einem bei soliden Tumoren noch nie beobachteten Phänomen auf die Spur zu kommen: Zahlreiche strukturelle DNA-Veränderungen im Tumorgenom verschiedener Tumoren dieser Gruppe hatten trotz ihrer Verschiedenartigkeit eine identische Konsequenz, nämlich dass eines der beiden Krebsgene GFI1 oder GFI1B, die im gesunden Gehirngewebe nicht aktiv sind, in diesen Tumoren abgelesen wird und damit zur Krebsentstehung beiträgt.

Die PedBrain-Forscher entdeckten auch gleich die Ursache des seltsamen Phänomens: Die verschiedenartigen Strukturveränderungen „verschieben“ das Krebsgen sozusagen aus seiner angestammten, inaktiven Umgebung im Erbgut in die Nähe sogenannter Verstärkerelemente (Enhancer), die zur Aktivierung dieser Gene beitragen. Solche „gekaperten“ Gen-Verstärker (Enhancer) spielen eventuell auch bei vielen anderen Krebsarten als Aktivierungsmechanismus eine große Rolle. „Sie sind jedoch nur durch extrem sorgfältige Analyse des Erbguts zu entdecken und deshalb leicht zu übersehen“, sagt Prof. Dr. Stefan Pfister, Molekulargenetiker und PedBrain-Mitglied am DKFZ und zugleich Kinderarzt am Universitätsklinikum Heidelberg. Substanzen, die die Wirkungsweise der Krebsgene GFI1 und GFI1B blockieren, werden bereits präklinisch erprobt und könnten eventuell das Wachstum der besonders aggressiven Medulloblastome aufhalten.

Mit den Krebsgenen GFI1 oder GFI1B konnte zum ersten Mal eine molekulare Schwachstelle der besonders gefährlichen Medulloblastome entdeckt werden, gegen die nun zielgerichtete Medikamente entwickelt werden sollen.

#### Originalpublikation:

Paul A Northcott, Catherine Lee, Thomas Zichner, ..., Peter Lichter, Jan O Korb, Robert J Wechsler-Reya und Stefan M Pfister im Auftrag des ICGC PedBrain Tumor Project: Enhancer hijacking activates GFI1 family oncogenes in medulloblastoma. Nature 2014, DOI:10.1038/nature13379

Quelle: Pressemitteilung DKFZ Heidelberg

## Mit dem „Ring of Fire“ zum Weltmeistertitel in synthetischer Biologie – Heidelberger Studententeam überzeugt erneut in Boston

Bereits zum zweiten Mal in Folge sicherte sich das studentische Team der Universität Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums den Hauptpreis sowie gleich mehrere Spezialpreise im internationalen iGEM-Wettbewerb. Die Heidelberger setzten sich im November 2014 in Boston gegen 245 Teams aus 32 Ländern durch und verwiesen auch die Teams international renommierter Universitäten wie Harvard, Yale und Stanford auf die Plätze. Der erneute Sieg der Heidelberger zeigt, dass Deutschland in Forschung und Lehre in der synthetischen Biologie zur Weltspitze gehört.

Mit ihrem Projekt „Ring of Fire“ lösten die Heidelberger Studenten ein verbreitetes Problem bei der Nutzung biologischer Moleküle: Die Eiweißbausteine (Proteine) sind oft nur wenig stabil und können daher bei vielen Anwendungen in Forschung

und Biotechnologie nicht eingesetzt werden. Der Trick der Heidelberger Studenten: An das wie ein verknäuelter Wollfaden vorliegende Protein koppelten sie sogenannte „Linker“, die wie ein zusätzliches Stück Faden die beiden Enden miteinander verbinden. Mithilfe dieses neuen Systems schlossen sie die Proteine zu einem Ring, was die Stabilität deutlich erhöhte. Der Ringschluss schützt die empfindlichen Enden der Eiweiße und macht sie damit für die Nutzung in neuen Technologien interessant.

Zum wiederholten Male betreut von Prof. Roland Eils (DKFZ und Universität Heidelberg) und Dr. Barbara Di Ventura (Universität Heidelberg) traten die zwölf Heidelberger Bachelor- und MasterstudentInnen mit ihrem Projekt beim *international genetically engineered machine* (iGEM)-Wettbewerb in Boston an. Bei diesem Wettkampf suchen studentische Teams weltweit nach Lösungen für oft alltägliche Probleme und nutzen dafür das Potential der synthetischen Biologie. In diesem aufstrebenden Forschungs-



Das Heidelberger Team mit der Trophäe des iGEM-Weltmeisters – dem silbernen *Biobrick*. Betreut wurde das Team von Prof. Roland Eils und Dr. Barbara Di Ventura (vorne links).

feld werden Mikroorganismen nach ingenieurwissenschaftlichen Prinzipien mit neuen Eigenschaften ausgestattet, um in der Biomedizin, Biotechnologie oder Umweltforschung Fortschritte zu erzielen.

Beim Giant Jamboree des zehnten iGEM-Wettbewerbs 2014, an dem über 200 Teams aus 4 Kontinenten teilnahmen, setzten sich die Heidelberger in der Kategorie *undergraduate* selbst gegen international renommierte Universitäten durch. Neben dem Hauptpreis sicherten sich die Heidelberger auch mehrere Spezialpreise, etwa für den besten technologischen Fortschritt oder die beste Software, und wurden außerdem zum Publikumsfavoriten gewählt. Der zweite Preis ging an das Imperial College London (UK), der dritte Preis an die NCTU Formosa (Taiwan). Nach dem großen Erfolg des Jahres 2013, in dem erstmalig ein deutsches Team den internationalen iGEM-Wettbewerb für sich entscheiden konnte, gelang es den Heidelbergern nun als erstem Team überhaupt in der iGEM-Geschichte, den Wettbewerb zweimal in Folge für sich zu entscheiden.

Ein Beispiel, wie ein ringförmiges Protein zu deutlich verbesserten Forschungsergebnissen führt, hat das Heidelberger iGEM-Team bereits praktisch erprobt: In biomedizinischen Laboren wird DNA sehr häufig mit der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) vervielfältigt, die bei sehr hohen Temperaturen abläuft. Beim Vervielfältigen gehen die epigenetischen Markierungen der DNA verloren, denn das Enzym Methyltransferase (DNMT1), das diese Markierungen kopiert, verträgt die Hitze nicht. Abhilfe könnte hier eine ringförmige, hitzestabile Methyltransferase schaffen: Damit ließen sich nicht nur die vier Buchstaben des genetischen Codes vervielfältigen, sondern auch epigenetische DNA-Markierungen, die für das Ablesen des Codes von großer Bedeutung sind und das An- und Abschalten von ganzen Genen steuern. Die Studenten gehen davon aus, dass der Ringschluss therapeutische Proteine vor dem Abbau durch die Körperzellen schützen oder Enzyme, die in der Lebensmitteltechnologie verwendet werden, stabilisieren kann.

Die Heidelberger stellten der wissenschaftlichen Gemeinschaft einen universell anwendbaren standardisierten „Baukasten“ zum Ringschluss von Proteinen zur Verfügung, was dem Team neben dem Hauptpreis auch den Spezialpreis für den besten technologischen Fortschritt einbrachte. Darüber hinaus programmierten die Studenten zwei neue Software-Anwendungen. Damit lässt sich die Länge des benötigten Linkers exakt berechnen, der benötigt wird, um die beiden Proteinen zu verbinden, ohne die Struktur und Funktion zu stören. Da diese Anwendungen sehr rechenintensiv sind, entwickelten sie zudem die Plattform „iGEM@Home“, die die Rechenkapazität ungenutzter Computer weltweit für die Datenverarbeitung nutzen kann. Ihre Fortschritte im Bereich der Softwareentwicklung wurden mit einem weiteren Sonderpreis geehrt.



**iGEM TEAM  
HEIDELBERG**  
**14 THE RING OF  
FIRE**

Unterstützt wurde das Heidelberger iGEM-Team unter anderem von der Klaus-Tschira-Stiftung, der Dietmar-Hopp-Stiftung, der Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie und dem Exzellenzcluster CellNetworks der Universität Heidelberg.

Quelle: Pressemitteilung DKFZ Heidelberg und Universität Heidelberg

# Willkommen auf der neuen systembiologie.de!



So haben Sie uns noch nie gesehen:  
Die Homepage [systembiologie.de](http://systembiologie.de)  
gibt es jetzt im neuen Design und mit  
einem deutlich erweiterten Angebot.

## Das erwartet Sie:

- Spannende Geschichten aus dem **Forschungsalltag** – Erfahren Sie mehr über aktuelle Projekte
- Systembiologen im Portrait – Lernen Sie die **Gesichter** hinter der Forschung kennen
- Umfassende Veranstaltungsübersicht zur Systembiologie – Verpassen Sie keinen wichtigen **Termin**
- Informationen über aktuelle **Fördermaßnahmen** – Bleiben Sie stets auf dem Laufenden
- Aktive Mitgestaltung – Schlagen Sie uns Ihr **Thema** vor

Wir freuen uns auf  
Ihren Besuch auf der  
neuen Homepage!



**Menschliche Promotoren arbeiten unidirektional** Enzyme, die ein Gen ablesen sollen, setzen hierfür auf der DNA an sogenannten Promotoren (Erkennungssequenzen) an. Seitdem sich mit Hochdurchsatzdaten die Aktivierung von Genen genau untersuchen lässt, gingen Wissenschaftler davon aus, dass ein großer Teil dieser Promotoren nicht auf eine Richtung festgelegt ist und die DNA auf beiden gegenläufigen Strängen abgelesen wird. Prof. Uwe Ohler vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) und Prof. James T. Kadonaga von der Universität von Kalifornien in San Diego (UCSD) stellten jedoch an menschlichen Zellen fest, dass das Kernstück eines Promotors nur das Ablesen in eine Richtung erlaubt. Kopien des gegenläufigen DNA-Stranges gehen demnach auf einen eigenen Kernpromotor zurück.

Unser Erbgut, die DNA, ist in jeder Zelle im Zellkern auf kleinstem Raum zu sogenannten Nukleosomen aufgewickelt, die mit freien DNA-Abschnitten verbunden sind. Auf diesen DNA-Stücken befinden sich die Promotoren, an welche Enzyme binden, die das Erbgut ablesen, um quasi eine Kopie des Bauplans für die Produktion von Proteinen anzufertigen (Transkription).

Ein Promotor gliedert sich in mehrere Teile, wobei der Kernpromotor unmittelbar vor dem abzulesenden Gen für den Start der Transkription verantwortlich ist. Uwe Ohler und seine Kollegen konnten zeigen, dass an menschlichen Zellen dieser Kernpromotor nur in eine Richtung weist. Die Transkriptionsmaschinerie läuft von dort nur in eine Richtung und liest nicht noch den gegenläufigen DNA-Strang ab.

Wird auch der zweite Strang kopiert, beruht dies auf einem eigenen Kernpromotor. Dieser befindet sich in der gleichen Region wie der erste, weshalb Forscher bisher davon ausgingen, dass im Promotor die Richtung des Gens gar nicht festgelegt ist.

Mit Hilfe von Computerprogrammen und verschiedenen Analyseverfahren stellten die Wissenschaftler fest, dass in der Tat etwa 50 Prozent der Gene zwei entgegengesetzte



Kernpromotoren mit variablem Abstand besitzen. Die Forscher vermuten, dass diese entgegengesetzten Kernpromotoren an der Regulation der Gentranskription beteiligt sind.

**Originalpublikation:**

Duttke SHC, Lacadie SA, Ibrahim MM, Glass CK, Corcoran DL, Benner C, Heinz S, Kadonaga JT, Ohler U (2015) Human Promoters Are Intrinsically Directional. *Molecular Cell* 57, 674–684.

Quelle: Pressemitteilung MDC

## Der Systems Medicine Web Hub

Der Systems Medicine Web Hub unterstützt die Etablierung der Systemmedizin, indem relevante Ressourcen und Informationen gesammelt, aufbereitet und der wissenschaftlichen Gemeinschaft zur Verfügung gestellt werden.



Wissenschaftliche Ergebnisse werden breit und somit wirksamer verteilt. Für Wissenschaftler und klinische Forscher bietet der Hub eine effektive Suche nach Ergebnissen und Partnern. Aus Sicht der Förderorganisationen leistet der Hub einen Beitrag zur verbesserten Sichtbarkeit von Projekten, hilft die Komplementarität von Forschungsansätzen hervorzuheben und reduziert somit die Fragmentierung der Systemmedizin.

Lesen Sie mehr unter:

[www.systemsmedicine.net](http://www.systemsmedicine.net)

## systembiologie.de

### Das Magazin für systembiologische Forschung in Deutschland – Ausgabe 09, Mai 2015

systembiologie.de ist ein halbjährlich erscheinendes Magazin mit Informationen aus der deutschen Systembiologieforschung.

ISSN 2191-2505

**Herausgeber:**

systembiologie.de wird herausgegeben von der Helmholtz Gemeinschaft, Querschnittsthema Systembiologie und Synthetische Biologie, dem Virtual Liver Network und dem Projektträger Jülich.

**Redaktion:**

**Chefredakteur:** Prof. Dr. Roland Eils (DKFZ/Universität Heidelberg)

**Redaktionelle Koordination:** Ulrike Conrad (DKFZ Heidelberg)

**Redaktion:**

Johannes Bausch (Virtual Liver Network, Universität Freiburg), Ulrike Conrad (DKFZ Heidelberg), Dr. Jan Eufinger (DKFZ Heidelberg), Dr. Bernhard Gilleßen (PtJ), Dr. Angela Mauer-Oberthür (BioQuant, Universität Heidelberg), Dr. Gisela Miczka (PtJ), Dr. Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Dr. Julia Ritzerfeld (Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie, DKFZ Heidelberg) und Dr. Caroline Steingen (PT-DLR).

**Anschrift:**

Redaktion systembiologie.de  
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Abteilung Theoretische Bioinformatik - B080  
Im Neuenheimer Feld 580, D-69120 Heidelberg

Der Inhalt von namentlich gekennzeichneten Artikeln liegt in der Verantwortung der jeweiligen Autoren. Wenn nicht anders genannt, liegen die Bildrechte der in den Artikeln abgedruckten Bilder und Abbildungen bei den Autoren der Artikel. Die Redaktion trägt keinerlei weitergehende Verantwortung für die Inhalte der von den Autoren in ihren Artikeln zitierten URLs.

**Gestalterische Konzeption und Umsetzung:**

LANGEundPFLANZ Werbeagentur GmbH, Speyer ([www.LPsp.de](http://www.LPsp.de))

**Druck:**

Werbedruck GmbH Horst Schreckhase, Spangenberg ([www.schreckhase.de](http://www.schreckhase.de))



**PEFC zertifiziert**

Dieses Produkt stammt aus nachhaltig bewirtschafteten Wäldern und kontrollierten Quellen  
[www.pefc.de](http://www.pefc.de)

**Aboservice:**

Das Magazin wird aus Mitteln der Helmholtz-Gemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Diese Veröffentlichung ist Teil der Öffentlichkeitsarbeit der unter Herausgeber genannten Initiativen. Sie wird kostenlos abgegeben und ist nicht zum Verkauf bestimmt.

**Wenn Sie das Magazin abonnieren möchten, füllen Sie bitte das Formular auf [www.systembiologie.de](http://www.systembiologie.de) aus oder wenden sich an:**

Redaktion systembiologie.de, c/o Abteilung Theoretische Bioinformatik B080  
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Im Neuenheimer Feld 580, D-69120 Heidelberg  
[abo@systembiologie.de](mailto:abo@systembiologie.de)

# wir über uns

## die systembiologie.de-Redaktion stellt sich vor

**systembiologie.de** möchte die Erfolge der deutschen Systembiologie auf anschauliche Weise einem breiten Publikum zugänglich machen. Erstellt wird das zweimal jährlich auf Deutsch und einmal jährlich auf Englisch erscheinende Magazin gemeinsam durch die Helmholtz Gemeinschaft, Querschnittsthema System-

biologie und Synthetische Biologie, dem Virtual Liver Network und dem Projektträger Jülich. Finanziert wird das Magazin aus Mitteln der Helmholtz-Gemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF).

### Die Redaktionsmitglieder von systembiologie.de:

**v.l.n.r. stehend:** Jan Eufinger (DKFZ Heidelberg), Kai Ludwig (LANGEundPFLANZ, Speyer), Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Gisela Miczka (PtJ), Johannes Bausch (Virtual Liver Network), Caroline Steingen (PT-DLR).

**v.l.n.r. sitzend:** Bernhard Gilleßen (PtJ), Ulrike Conrad (DKFZ Heidelberg), Roland Eils (DKFZ/Universität Heidelberg), Julia Ritzerfeld (DKFZ Heidelberg).  
Nicht im Bild: Angela Mauer-Oberthür (BioQuant, Universität Heidelberg).



# kontakt

## **Helmholtz Gemeinschaft, Querschnittsthema Systembiologie und Synthetische Biologie**

Koordination: Prof. Dr. Roland Eils

Wissenschaftliches Projektmanagement:

Dr. Jan Eufinger, Ulrike Conrad, Dr. Julia Ritterfeld

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg

Abteilung Theoretische Bioinformatik – B080

Im Neuenheimer Feld 580; D-69120 Heidelberg

Email: [j.eufinger@dkfz.de](mailto:j.eufinger@dkfz.de), [u.conrad@dkfz.de](mailto:u.conrad@dkfz.de), [j.ritzerfeld@dkfz.de](mailto:j.ritzerfeld@dkfz.de)

[www.helmholtz.de/systemsbiology](http://www.helmholtz.de/systemsbiology)

[www.helmholtz.de/syntheticbiology](http://www.helmholtz.de/syntheticbiology)



## **Virtual Liver Network**

Programmdirektor: Dr. Adriano Henney

Wissenschaftliches Projektmanagement: Johannes Bausch

Universität Heidelberg

BioQuant/BQ0018

Im Neuenheimer Feld 267, R. 203; D-69120 Heidelberg

Email: [johannes.bausch@virtual-liver.de](mailto:johannes.bausch@virtual-liver.de)

[www.virtual-liver.de](http://www.virtual-liver.de)



## **BioQuant – Universität Heidelberg**

Direktorium: Prof. Dr. Roland Eils, Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich,

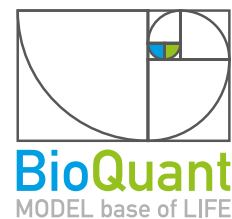
Prof. Dr. Robert B. Russell

Geschäftsleitung: Dr. Angela Mauer-Oberthür

Im Neuenheimer Feld 267; D-69120 Heidelberg

Email: [angela.oberthuer@bioquant.uni-heidelberg.de](mailto:angela.oberthuer@bioquant.uni-heidelberg.de)

[www.bioquant.uni-heidelberg.de](http://www.bioquant.uni-heidelberg.de)



## **Projekträger Jülich**

Forschungszentrum Jülich GmbH

Lebenswissenschaften, Gesundheit, Fachhochschulen (LGF)

Ansprechpartner:

Dr. Gisela Miczka und Dr. Yvonne Pfeiffenschneider:

Molekulare Lebenswissenschaften (LGF-2)

Dr. Bernhard Gilleßen: Biomedizin (LGF-3)

52425 Jülich

Email: [g.miczka@fz-juelich.de](mailto:g.miczka@fz-juelich.de), [y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de](mailto:y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de),

[b.gillessen@fz-juelich.de](mailto:b.gillessen@fz-juelich.de)

[www.ptj.de](http://www.ptj.de)



# EMBL 2015

## Conferences

10 - 12 JUN | EMBL Conference  
**Human Microbiome**

M. Arumugam, P. Bork, C. Huttenhower | EMBL Heidelberg, Germany

14 - 17 JUN | EMBO | EMBL Symposium  
**Mechanisms of Neurodegeneration**

K. Dumstrei, T. Golde, C. Haas | EMBL Heidelberg, Germany

15 - 17 JUN | EMBL Workshop  
**BioStruct-X Industrial Workshop**

T. Lundqvist, S. Monaco, A. Meents, J. Márquez,  
E. Pereiro, T. Schneider, E. Shotton, D. Svergun, Weiss  
EMBL Hamburg, Germany

21 - 23 JUN | EMBO | EMBL Symposium  
**Enabling Technologies for  
Eukaryotic Synthetic Biology**

M. Fussenegger, J. Nielsen, K. Patil, C. Smolke | EMBL Heidelberg, Germany

9 - 13 SEP | EMBO Conference  
**Protein Synthesis and Translational Control**

F. Gebauer, M. Hentze | EMBL Heidelberg, Germany

16 - 19 SEP | EMBO | EMBL Symposium  
**The Mobile Genome: Genetic and Physiological  
Impacts of Transposable Elements**

O. Barabas, D. O'Carroll, D. Odom, E. Miska, J. Moran | EMBL Heidelberg, Germany

6 - 10 OCT | EMBO | EMBL Symposium  
**Seeing is Believing -  
Imaging the Processes of Life**

J. Ellenberg, J. Lippincott-Schwartz | EMBL Heidelberg, Germany

11 - 14 OCT | EMBO | EMBL Symposium  
**New Approaches and Concepts in Microbiology**

P. Cossart, K. C. Huang, M. Laub, N. Typas | EMBL Heidelberg, Germany

18 - 21 OCT | EMBO | EMBL Symposium  
**The Non-Coding Genome**

D. Bartel, E. Izaurralde, J. Rinn, J. Vogel | EMBL Heidelberg, Germany

22 - 24 OCT | The 17th EMBL PhD Symposium  
**Just by Chance?  
How Randomness & Variability shape Biology**

EMBL PhD Students | EMBL Heidelberg, Germany

1 - 4 NOV | EMBL Conference  
**Cancer Genomics**

A. Biankin, P. Campbell, L. Chin, J. Korbel | EMBL Heidelberg, Germany

5 - 6 NOV | The 16th EMBO | EMBL Science and Society Conference  
**From Research and Technology to Health  
and a Sustainable Environment**

S. Bendiscioli, M. Garfinkel | EMBL Heidelberg, Germany

12 - 14 NOV | EMBO | EMBL Symposium  
**Biological Oscillators:  
Design, Mechanism, Function**

A. Aulehla, M. Elowitz, U. Schibler | EMBL Heidelberg, Germany

16 - 19 NOV | EMBL | Stanford Conference  
**Personalised Health**

P. Bork, J. Ellenberg, W. Huber, M. Snyder, L. Steinmetz,

## Courses

14 - 18 SEP | EMBL-EBI Course  
**Metagenomics Bioinformatics**

L. Emery | EMBL-EBI Hinxton, UK

14 - 22 SEP | EMBO Practical Course  
**Current Methods in Cell Biology**

J. Schwab, P. Neveu | EMB Heidelberg, Germany

5 - 9 OCT | EMBL-EBI Course  
**Introduction to Next Generation Sequencing**

T. Hancock | EMBL-EBI Hinxton, UK

12 - 16 OCT | EMBL-EBI Course  
**Computational Structural Biology -  
From Data to Structure to Function**

T. Hancock | EMBL-EBI Hinxton, UK

12 - 15 OCT | EMBL Introductory Course  
**Statistical Bioinformatics using R and Bioconductor**

S. Anders, B. Klaus | EMBL Heidelberg, Germany

14 - 15 OCT | EMBL Introductory Course  
**Microinjection into Adherent Cells**

R. Pepperkok, S. Stobrawa, S. Terjung | EMBL Heidelberg, Germany

19 - 24 OCT | EMBL-EBI Course  
**Analysis of High-Throughput Sequencing Data**

G. Rustici | EMBL-EBI Hinxton, UK

22 - 23 OCT | EMBL Advanced Course  
**Digital PCR**

J. Dreyer-Lamm | EMBL Heidelberg, Germany

2 - 6 NOV | Joint EMBL-EBI Wellcome Trust Course  
**Resources for Computational Drug Discovery**

A. Gaulton, T. Hancock, A. Hersey, J. Overington, G. Papadatos | EMBL-EBI Hinxton, UK

2 - 6 NOV | EMBL-EBI Course  
**Networks and Pathways**

L. Emery, S. Orchard | EMBL-EBI Hinxton, UK

6 - 11 DEC | Joint EMBL-EBI Wellcome Trust Course  
**Proteomics Bioinformatics**

L. Emery, J. A. Vizcaino | EMBL-EBI Hinxton, UK

For full event listings please visit our website

[www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)



#emblevents

We would like to thank the members of the EMBL ATC Corporate Partnership Programme:

**Founder Partners:** Leica Microsystems, Olympus

**Corporate Partners:** BD, Boehringer Ingelheim, GE Healthcare, GSK, Illumina  
Thermo Fisher Scientific

**Associate Partners:** Eppendorf, Merck, Nikon, Sanofi

EMBL

